Aus dem Hygienischen Institut der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Knorr

Wirkungen von Typhusvaccine-injektionen auf den Organismus des Menschen und der weißen Maus

mit besonderer Berücksichtigung der Blutbildveränderungen

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
BEI DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
WÜRZBURG

VORGELEGT VON

KARL-HEINRICH BÜSING
aus Bremen

Buchdruckerei Hermann Bauer
Marburg (Lahn) 1937

Referent: Prof. Dr. med. M. Knorr.

Von der Medizinischen Fakultät Würzburg
angenommen Nov. 1935.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter!

Inhalt.

1. Vorbemerkungen 1
2. Die reaktiven Blutbildveränderungen auf Typhusvaccine-Injektionen bei der weißen Maus 5
3. Die reaktiven Blutbildveränderungen beim Menschen bei Typhus abdominalis 17
4. Die reaktiven Blutbildveränderungen beim Menschen nach Typhusschutzimpfung 20
5. Reaktionen und Schäden der Typhusschutzimpfung 29
    1. Impfreaktionen.
    2. Die negative Phase.
    3. Die anaphylaktische Reaktion.
    4. Milztumor.
    5. Typhusschutzimpfung und Tuberkulose.
    6. Sonstige Krankheitserscheinungen und -symptome in zeitlichem oder ursächlichem Zusammenhang mit der Typhusschutzimpfung.
6. Anhang 49

Vorbemerkungen.*

Mit der Erforschung des Blutbildes der zu Versuchszwecken üblichen Laboratoriumstiere hat man sich erst relativ spät beschäftigt, obwohl in dieser Richtung diagnostische Möglichkeiten zu vermuten waren. Daß es auch heute noch keine Methode gibt, die es ermöglichte, aus dem Haemogramm eines Versuchstieres diagnostische Schlüsse zu ziehen, hat verschiedene Gründe. Zunächst einmal bedingt die z. T. große Labilität des Blutbildes bei vielen Versuchstieren eine Unsicherheit in der Beurteilung der physiologischen Schwankungen einschließlich der dabei zu berücksichtigenden individuellen Unterschiede, die wiederum von schwer bestimmbaren Faktoren, wie Rasse, Konstitution, Disposition u. ä. abhängig sein können. Ferner spielen Beziehungen, die zwischen Hunger, Infekt, Außentemperatur, Körpertemperatur und Blutbild bestehen, eine gewisse Rolle, wie unten noch näher ausgeführt werden soll.

Über das Blutbild der weißen Maus liegen heute hinreichend Untersuchungen vor, die ziemlich übereinstimmen. Sie heben vor allem gemeinsam die große Schwankungsbreite in der morphologischen Zusammensetzung des weißen Blutbildes hervor, und zwar sowohl bei der einzelnen Maus, als auch bezüglich individueller Unterschiede. Die nachstehende Tabelle (nach *Jacobsthal* u. *Schubak* aus *Kraus-Kolle-Uhlenhuth,* Handb. d. pathog. Mikroorg.) gibt einen Überblick über das Haemogramm der weißen Maus nach verschiedenen Untersuchern:

	Hoch	*Klieneberger* u. *Carl*	*Simmonds*	*Kabilske*
Ery.		7,9–11,7 Mill.	6—8 Mill.	8,2 Mill.
Hb.		94—106%		95–105%
Leuko.	8000	1400—13200	6—11000	2400–27000
Lympho.	10–50	31–88	50–65	34–80
Neutro.	20–80	8—45	24–50	10—36
Mono.	0—4	2,5–6	3–10	6–15
Eo.	1	0,5–2,5	0,5—3	0–16
Baso.	29 (!)	bis 0,5	unter 1	

*) Die in diesem Abschnitt dargelegten Untersuchungsergebnisse von Herrn Professor *Knorr* entstammen einer z. T. nicht veröffentlichten Arbeit über das Blutbild der weißen Maus, deren übrige Ergebnisse bereits 1926 veröffentlicht wurden: Die weiße Maus als Versuchstier, Centrbl. f. Bakt. Origin. Bd. 99, S. 576.

Wie man sieht, sind die Abweichungen untereinander nicht groß mit Ausnahme der Werte von *Hoch,* deren Gültigkeit wir auf Grund eigener Untersuchungen bezweifeln müssen. —

Nach *Knorr* enthält das Blut der weißen Maus durchschnittlich im cmm: 8,2 Mill. Erythrocyten (Schwankungsbreite 6,3—10,7) und 8700 Leukocyten (Schwankungsbreite 4700—16 000); das prozentuale Verhältnis der Lymphocyten: Neutrophilen beträgt im Durchschnitt 72—81: 14—23%. Die Schwankungen bei 100 untersuchten Mäusen war folgende:

Neutro.:		Lympho.:	
0—10	bei 18 Mäusen	0—50	bei 0 Mäusen
11—20	„ 45 „	51—60	„ 6 „
21—30	„ 22 „	61—70	„ 19 „
31—40	„ 14 „	71—80	„ 34 „
41—50	„ 1 „	81—90	„ 38 „
über 50	„ 0 „	91—95	„ 3 „

Eigene Untersuchungen an 18 Mäusen ergaben als Mittelwert aus insgesamt 91 Blutuntersuchungen für Lymphocyten: 64,5%, für Neutrophile: 32,0%. Der höchste gefundene Wert für Lymphocyten war 82,5%, der niedrigste 40,0% bei entsprechender Schwankungsbreite der Neutrophilen. Die Schwankungsbreite bei ein und demselben Tier kann bis um 26% im Verlauf von Tagen betragen; jedoch sind so große Schwankungen Ausnahmen; dagegen gehören Zu- bezw. Abnahmen der Lymphocyten um 10—12% von einem auf den anderen Tag fast zur Regel.

Aus all diesen Untersuchungen ergibt sich, das das Blutbild der weißen Maus einen ausgesprochen lymphocytären Charakter trägt bei relativ stark schwankender prozentualer Zusammensetzung der weißen Blutkörperchen.

Die Beobachtung, daß die weiße Maus auf gewisse Infektionen und Intoxikationen mit einer Umstellung des weißen Blutbildes antwortet d. h. mit einer starken Vermehrung der Neutrophilen und entsprechender Verminderung der Lymphocyten, darf nicht dazu verleiten, diesen Vorgang ohne weiteres ursächlich auf die gesetzte Schädlichkeit zurückzuführen. Denn, wie *Knorr* zeigt, erfolgt eine prompte Umstellung des weißen Blutbildes, wenn man Mäuse länger als 12 Stunden hungern läßt. Da nun infizierte Tiere häufig überhaupt keine Nahrung zu sich nehmen, so ist der Grund

für die Blutbildveränderungen schon in der Nahrungsenthaltung gegeben. Der freiwillige Hunger infizierter Tiere hat ferner einen mehr oder weniger rapiden Temperaturabfall zur Folge (mit Ausnahme von Infektionen mit Streptokokken, Streptok. mucos., Schweinerotlauf und Geflügelcholera, wobei Fiebertemperaturen auftreten können *(Knorr, Nebil Bey))*. Daß Nahrungsaufnahme und Körpertemperatur bei der weißen Maus in engstem Zusammenhang stehen, zeigt auch die Tatsache, daß nach Infektion mit starkem Temperaturabfall und mit Nahrungsenthaltung die Temperatur sofort wieder anzusteigen beginnt, sobald das Tier wieder Nahrung, wenn auch in geringer Menge, aufnimmt *(Knorr, Nebil Bey)*. Weiterhin zeigt *Knorr,* daß nicht der Temperaturabfall die Blutbildumstellung bewirkt, sondern der Hunger: Hungermäuse bei Brutschranktemperatur (37 Grad) zeigten dieselben Blutbildveränderungen wie Hungermäuse bei Zimmertemperatur; auch hielten Caseosaninjektionen, welche stets starke Temperaturerhöhungen zur Folge hatten, bei Hungermäusen die Blutbildumstellung nicht auf; dagegen brachten Caseosaneinspritzungen plus Futter das Blutbild rasch zur Norm zurück. — Daraus folgt also: Will man die Wirkung einer Infektion oder Intoxikation auf das Blutbild der weißen Maus verfolgen, so ist es notwendig, gleichzeitig durch fortlaufende Gewichts- und Temperaturkontrollen die Nahrungsaufnahme des Tieres zu kontrollieren, um nicht durch etwaige „Hungerverschiebungen" getäuscht zu werden. — Allerdings ist bezüglich der Gewichts- und Temperaturkontrollen noch folgendes zu beachten: Das Gewicht der weißen Maus bleibt bei trockener Nahrung annähernd gleich (bezw. steigt bei jungen Tieren entsprechend dem Wachstum langsam an); jedoch sind bei wechselnder Nahrung (abwechselnd trocken oder feucht) Gewichtsschwankungen um 1 g (also bei 15—20 g schweren Mäusen um 5—7% des Körpergewichts!) von einem auf den anderen Tag nichts ungewöhnliches. — Die Temperatur der weißen Maus liegt nach *Knorr* u. *Nebil Bey* zwischen weiten Grenzen, nämlich normalerweise zwischen 35 u. 39 Grad; pathognomisch sind daher nur Temperaturabnahmen unter 35 Grad und dauernde Erhebungen der Temperatur über 39 Grad, während kurzdauernde Temperaturerhebungen über 39 Grad nicht pathologisch zu sein brauchen, da sie schon durch längeres

Liegenlassen des Thermometers oder durch Abgang von Kotballen während der Messung hervorgerufen werden können *(Nebil Bey)*.

(Ueber Mäusehaltung, Blutpraeparatanfertigung u. ä. siehe *Klieneberger-Carl:* Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere (Verlag Barth, Leipzig)).

Die reaktiven Blutbildveränderungen bei der weißen Maus.

Im ganzen wurden 4 Serien zu je 5 weißen Mäusen untersucht. Sie erhielten 1- bis 3malige Injektionen von Typhusimpfstoff. Es wurde täglich von jeder Maus ein Blutausstrichpräparat angelegt, z. T. wurden auch regelmäßige Gewichts- und Temperaturkontrollen ausgeführt.

1. Technik der Impfstoffbereitung.

Ein virulenter, von frischen Typhusfällen gewonnener Typhusstamm wurde auf 1%ige Traubenzuckerschrägagarröhrchen übertragen und nach 24stündiger Bebrütung bei 37 Grad Celsius mit einer Platinöse (Fassungsvermögen = 2 mg Wasser) in steriler physiologischer Kochsalzlösung verrieben und zwar für Serie I bis III $^1/_3$ Oese Kulturmasse pro ccm, für Serie IV $^2/_3$ Oese Kulturmasse pro ccm. Die so erhaltene Aufschwemmung wurde durch einstündiges Erhitzen auf 56 Grad C. im Wasserbad abgetötet und darnach durch Einsaat einiger Tropfen in 1%ige Traubenzuckerboullion und Leber-Leberbrühe und Bebrütung (24 Stunden bei 37 Grad) auf Sterilität geprüft. Der so erhaltene Impfstoff, der für jede Serie frisch hergestellt wurde, wurde zwischen den einzelnen Injektionen im Eisschrank aufbewahrt; vor jeder Injektion erfolgte abermals eine Sterilitätsprüfung. Von einem Zusatz chemischer Desinfizienzien wurde abgesehen.

2. Technik der Injektion.

Die Injektionen wurden nur intraperitoneal verabreicht. Die Injektionsstelle lag etwa in der Regio inguinalis der Bauchwand. Um Darmperforationen mit der Injektions-Nadel zu vermeiden, wurde die Maus von einer 2. Person so am Nacken und Schwanz gehalten, daß der Kopf schräg nach unten, der Schwanz schräg nach oben gerichtet war, wobei auch der Bauch nach oben gerichtet war; hierdurch soll erreicht werden, daß die mobilen Baucheingeweide dorsocranial-wärts verlagert werden und die Injektionsstelle von ihnen frei wird. Nach Anheben der Bauchdecke mit einer

Pincette in der Nähe der Injektionsstelle wurde injiziert. Die Injektionen wurden ausgeführt mit einer 1 ccm fassenden Glasspritze und kurzer, dünner Kanüle.

3. Technik der Blutuntersuchung.

Untersucht wurden nur Blutausstrichpräparate, da die zur quantitativen Auszählung erforderliche Blutmengengewinnung bei so kleinen Tieren auf zu große Schwierigkeiten stößt, um fortlaufend durchgeführt zu werden. Der für den Blutausstrich nötige Tropfen Blut wird durch jedesmaliges Coupieren eines kurzen Schwanzstückes erhalten. Tritt das Blut nicht spontan aus der Schnittfläche, so genügt meist leichtes Ausstreichen der Schwanzgefäße zum Erhalt des Blutes; sonst führt kurzes Eintauchen des Schwanzes in 56 Grad warmes Wasser zum Ziel. Der Tropfen wird auf einen fettfreien Objektträger gebracht und in der üblichen Weise mit einem geschliffenen Deckgläschen oder einem durch Ausbrechen einer Ecke verschmälerten Objektträger fein ausgestrichen. Nach guter Lufttrocknung (mindestens 3 Stunden) wird der Ausstrich gefärbt. Hierbei bevorzugte ich eine Doppelfärbung (ähnlich der nach Pappenheim), weil sie mir ein am besten differenziertes Präparat gewährleistete: Die Ausstriche werden zunächst 3 Minuten mit May-Grünwald's Farbstoff (Grübler) vorgefärbt, darnach in Aq. dest. abgespült, getrocknet und dann etwa 20 bis 25 Minuten mit verdünnter (1:20) Giemsa-Lösung (Azur-Eosin-Methylenblau) gefärbt. — Die mikroskopische Untersuchung erfolgte mit dem Kreuztisch in Oelimmersion nach der 4-Feld-Mäander-Methode (v. Schillings). Es wurden grundsätzlich 200 Leukocyten für jede Untersuchung ausgezählt.

4. Mäusehaltung.

Die Tiere wurden während der Zeit der Untersuchung einzeln in Glasgefäßen mit sterilem Torfmull gehalten; sie wurden mit Hafer und in Wasser geweichtem Weißbrot (Brötchen) gefüttert; letzteres erhielten sie nur jeden 2. Tag. — Es ist zu bemerken, daß entzündliche Reaktionen an der durch das Coupieren des Schwanzes gesetzten Wundfläche zu größten Seltenheiten gehören; es sind daher irgend welche diesbezügliche Vorsichtsmaßregeln über-

flüssig. Sind tatsächlich makroskopisch entzündliche Veränderungen wahrzunehmen, so koupiert man oberhalb. — Die vorgenommenen Temperaturmessungen wurden rektal mit einem Schaben-Thermometer ausgeführt, das eine Eintauchtiefe von ca. 3 cm besitzt und damit ein Vordringen bis zum Temperaturkern gestattet. Perforationen des Darms kommen damit nicht vor, sofern es vorsichtig gehandhabt und gut eingefettet wird; jedoch kann starke Unruhe der zu untersuchenden Maus eine solche evtl. bewirken.

5. Das Blutbild der weißen Maus nach Typhusvaccineinjektionen.

Serie I.

5 weiße Mäuse, von denen vorher durch mehrmaliges Anlegen von Blutaustrichpräparaten die durchschnittlichen Werte der prozentualen Verhältniszahlen ihrer Leukocyten ermittelt worden waren, wurden mit 0,5 ccm der angegebenen Vaccine intraperitoneal geimpft. Die erste nach $16^1/_2$ Stunden ausgeführte Blutuntersuchung zeigte bei 3 Tieren ein starkes Absinken der Lympocyten um 39,1 bis 49,0%, 2 Tiere zeigten eine Abnahme der Lympho um 14,9% und 24,0%; dementsprechend war überall eine proportionale Zunahme der Neutrophilen zu verzeichnen. Innerhalb der nächsten 12 Stunden kam es bei 3 Tieren zu einem weiteren Absinken der Lympho auf Werte von 11%, 10,5%, 11%, wobei die Neutrophilen 82,5%, 79,0%, 81,3% erreichten. Eine Maus zeigte in diesem Stadium nach anfänglicher Lymphopenie eine starke Lymphocytose (90%), die aber 46 Stunden nach der Impfung wieder verschwunden war, um leicht unternormale Lymphocytenwerte zu erreichen. Eine weitere Maus wies im Anschluß an die Impfung eine allgemeine Beeinträchtigung des Empfindens auf, die 3 Tage später ad exitum führte; im Blutbild drückte sich dies darin aus, daß die bei allen anderen Mäusen nach 46 Stunden einsetzende Vermehrung der Lymphocyten und Abnahme der Neutrophilen ausblieb. Diese Tendenz zur Rückkehr zur Norm findet sich bei gesunden, nicht geschädigten Tieren spätestens 46 Stunden nach der Injektion. Bemerkenswert ist auch das Verhalten der Übergangsformen, die nach anfänglicher Verminderung eine bis zum Schluß der Untersuchungen anhaltende Vermehrung aufweisen. Ferner ist auf eine kurzdauernde Vermehrung der Myelocyten hinzuweisen.

Serie II:

5 weiße Mäuse wurden mit 0,5 ccm der angegebenen Vaccine intraperitoneal geimpft. Die erste Blutuntersuchung nach 23 Stunden zeigte bei 3 Tieren eine Abnahme der Lympho um 12%, 16,2%, 27,5% mit einer korrelativen Zunahme der Neutrophilen um 11,6%, 22% und 32%; 2 Tiere zeigten eine nur geringfügige Abnahme der Lympho um 4,5% und 5,9%, die wegen der weiten Fehlergrenzen nicht als solche gewertet werden kann. Es zeigte sich, daß die Zunahme der Neutrophilen nicht ausschließlich auf Kosten der Lymphocyten erfolgte, sondern daß zu einem geringen Prozentsatz auch die Uebergangsformen sich zu Gunsten der Neutrophilen verringerten; dies war jedoch stets nur vorübergehend der Fall. Nach 30, spätestens nach 53 Stunden hatten die Lymphocyten wieder ihre normalen Werte erreicht, die sie bis zur nächsten Injektion auch beibehalten. Die Übergangsformen zeigten nach der anfänglichen Verminderung häufig eine nicht unbeträchtliche Vermehrung (9%—10%—14,5%); jedoch waren diese Befunde sowohl bei der ganzen Serie als auch bei der einzelnen Maus nicht konstant. Ebenso uncharakteristisch war das Verhalten der Myelocyten, die im Ganzen gesehen, vermehrt waren.

Bei der nach 168 Stunden (7 Tage) ausgeführten 2. Impfung mit 1,0 ccm derselben Vaccine wiederholten sich die beschriebenen Blutbildveränderungen in derselben Weise, nur reagierten diesesmal auch die beiden Mäuse, bei denen nach der ersten Injektion keine wesentlichen Blutbildveränderungen vorgelegen hatten, und zwar in ungefähr der gleichen Weise wie die anderen Tiere auch.

Serie III:

5 weiße Mäuse wurden mit 0,5 ccm Vaccine intraperitoneal geimpft. Von diesen 5 Mäusen sollen zunächst 3 gemeinsam besprochen werden, während die beiden andern eine gesonderte Betrachtung erfahren müssen. Die zum ersten Mal ausgeführte Blutuntersuchung nach 24 Stunden ergab bei den 3 Mäusen eine Abnahme der Lymphocyten um 24%, 14% und 36,5%, die Neutrophilen waren vermehrt um 23%, 10,5% und 35%, die Myelocyten vermehrt um 0,5% bis 2% und die Uebergangsformen z. T. unwesentlich vermehrt oder vermindert. Die Wiederherstellung der nor-

malen Lymphocyten- und Neutrophilenwerte erfolgte in 2 Fällen 47 Stunden post inj., in einem Fall 72 Stunden post inj. Vom 2. bis 3. Tage ab war eine gewisse Vermehrung der Übergangsformen festzustellen, die z. T. bis zur nächsten Injektion anhielt. — 167 Stunden (7 Tage) später erfolgte die 2. Injektion mit 1,0 ccm der Typhusvaccine. Die Reaktion im Blutbild erfolgte im selben Sinne wie nach der ersten Injektion, aber wesentlich stärker; d. h. die Lymphocyten waren bei der nach 6 Stunden erfolgten Untersuchung vermindert um 48%, 40,5% und 46,5%. 48 bis 72 Stunden post. inj. waren bereits normale Werte wieder erreicht. Umgekehrt proportional verhielten sich die Neutrophilen. Die Myelocyten waren in 2 Fällen vorübergehend vermehrt, in einem Fall fehlten sie. Die Uebergangsformen waren 6 Stunden nach der Impfung in 2 Fällen vermehrt und blieben dies auch bis zur nächsten Impfung, während sie in 1 Fall 6 Stunden nach der Impfung deutlich vermindert waren und erst vom nächsten Tage ab eine anhaltende Vermehrung auf etwa 7 bis 9% zeigten. — Die Blutbildveränderungen nach der 3. Injektion (1,0 ccm i. p.) gleichen denen nach der 2. Injektion fast genau. —

Nun zur gesonderten Besprechung zweier Mäuse dieser Serie (G und H). Die Maus G wies bereits vor Beginn des Versuches ziemlich niedrige Lymphocytenwerte (40%) und entsprechend erhöhte Neutrophilenwerte (47,5%) auf, sowie 11,5% Übergangsformen. Etwa 24 Stunden v o r der ersten Injektion zog sich die Maus, die stets sehr unruhig und bissig war, bei einer Temperaturmessung eine Verletzung des Darmes zu, was die Entleerung eines Blutstropfens bewies. Dies scheint jedoch, wie aus weiteren Temperatur- und Gewichtskontrollen hervorgeht, keine schädlichen Folgen gehabt zu haben. Das Blutbild 24 Stunden nach der 1. Injektion zeigte Abnahme der Lymphocyten um 6,5% und eine Zunahme der Neutrophilen um 7,5%, also unwesentliche Schwankungen (evtl. Reaktionslosigkeit?). Die Übergangsformen waren unwesentlich vermindert und die Myelocyten nicht sicher vermehrt. 47 Stunden post. inj. zeigten die Lymphocyten etwas höhere Werte als v o r der Impfung bei entsprechender Verringerung der Neutrophilenanzahl. Nach 72 Stunden eine abermalige, aber deutlichere Schwankung im Sinne einer

Verminderung der Lymphocyten und Zunahme der Neutrophilen, die nach weiteren 24 Stunden wieder ausgeglichen war. Bis zur 2. Impfung zeigte sich im Blutbild nichts besonderes. Jedoch 6 Stunden nach der 2. Impfung (167 Stunden nach der 1. Injektion) erfolgte eine enorme Abnahme der Lymphocyten von 48,5% auf 9%, wobei gleichzeitig die Neutrophilen von 42,5% auf 90% stiegen; ferner erfuhren auch die vorher stets reichlich vorhandenen Übergangsformen eine Verminderung bis auf 1%, Myelocyten fehlten. Die Temperatur war innerhalb der 6 Stunden von 37,5 Grad auf 35,5 Grad gefallen. Das Allgemeinbefinden schien stark gestört (struppiges Fell, Zittern, keine Nahrungsaufnahme). Am nächsten Tage, 31 Stunden post. inj., waren die Lymphocyten noch weiter verringert auf insgesamt 6,5%, die Neutrophilen waren nicht weiter gestiegen, dagegen waren Übergangsformen und Myelocyten leicht vermehrt, jedoch nicht über normale Werte. Die Temperatur war weiter gefallen auf 30 Grad und das Gewicht innerhalb von 31 Stunden von 16,6 gr. auf 14,5 Gramm zurückgegangen. Das Allgemeinbefinden hatte sich weiter verschlechtert. Etwa 72 Stunden nach der Injektion erfolgte der Exitus. Das 20 Minuten vorher entnommene Blutpräparat zeigte keine wesentlichen Veränderungen gegenüber dem vorherigen Befunde außer gewissen Veränderungen an den Erythrocyten: Geldrollen, Stechapfelformen und sehr viele Normoblasten. Die gleichzeitig vorgenommene Temperaturuntersuchung ergab 25 Grad; das Gewicht betrug 14,0 Gramm. — Anscheinend handelte es sich in diesem Fall um eine Infektion, die schon vor Eintritt in den Versuch bestand und sich lediglich durch die bestehende neutrophile Leukocytose verriet. — Aehnliches wurde in einem 2. Fall (Maus H) beobachtet. Die Maus wies bei Eintritt in den Versuch normale Leukocytenwerte auf. Auf die 1. Injektion erfolgte keine Reaktion im Blutbild (1. Präparat 24 Stunden post. inj.) und bis zur nächsten Injektion zeigten sich auch keine nennenswerten Veränderungen. 3—4 Tage nach der 1. Injektion wurden mehrere Geschwüre zuerst an der Schulterblattgegend rechts und späterhin auch an anderen Stellen des Rumpfes bemerkt. (Da die Tiere sich einzeln in Gläsern befanden, sind diese Geschwüre nicht auf Verletzungen (Bisse) zurückzuführen). Ein Einfluß auf das Blutbild

hierdurch konnte nicht festgestellt werden. Die 2. Injektion rief einen sehr starken Lymphocytensturz hervor: Von 72,5% auf 14,5%; das Blutpräparat wurde 6 Stunden post inj. angelegt. 31 Stunden nach der Injektion waren die Lymphocyten nur noch leicht unternormal (46,0%) und stiegen im folgenden nur bis etwa 57%, erreichten also nicht ganz die Anfangswerte. Entsprechend waren die Neutrophilen leicht vermehrt. Es fiel ferner 31 Stunden nach der 2. Impfung eine stärkere Vermehrung der Übergangsformen auf (15%), die im weiteren Verlauf langsam wieder abnahmen. Die 3. Injektion bewirkte nach 5 Stunden ein Absinken der Lymphocyten von 63% auf 31,5%. Die Temperatur war von 37 Grad auf 33,5 Grad gesunken. Das Allgemeinbefinden war stark beeinträchtigt (struppiges Fell, ataktische Bewegungen, Zittern, verklebte Augen, keine Nahrungsaufnahme). Derselbe Allgemeinzustand war auch 24 Stunden nach der Impfung vorhanden. Die Lymphocyten waren weiter abgesunken auf 20%, die Neutrophilen vermehrt auf 75%, die Übergangsformen vermindert. Das Gewicht war innerhalb der letzten 24 Stunden von 21,3 auf 19,3 gesunken. Die Temperatur betrug 23,0 Grad. Ungefähr 34 Stunden nach der letzten Impfung erfolgte der Exitus. Die tote Maus wog nur noch 14,5 gr.; die Geschwüre, die sich während des Versuchs vermehrt und vergrößert hatten, nahmen einen großen Teil des Rückens ein. Die Sektion ergab eine Cysticercusblase in der Leber; außerdem fand sich ein schwärzliches, etwa pflaumenkerngroßes Konglomerat im Magen, das aus fest verfilzten Haarmassen bestand und das Lumen des Magens fast völlig einnahm. — Es ist für diesen Fall im Hinblick auf die mannigfachen Schädigungen, denen diese Maus unterworfen war, fast unmöglich zu entscheiden, ob und welcher Anteil den Vaccineinjektionen an dem letalen Ausgang zuzuschreiben ist. —

Serie IV:*

Diese Serie wurde, wie oben schon bemerkt, mit einer Vaccine geimpft, die doppelt soviel Typhuskultur enthielt, wie die für Serie I—III verwendete Vaccine. Der Impfmodus war derselbe.

*) Bei dieser Serie wurden auch die Eosinophilen besonders gezählt; sie verhielten sich aber meist indifferent. Vereinzelt wurde geringe Vermehrung beobachtet.

Nach der ersten Injektion reagierten alle 5 Mäuse mit der bekannten Lymphopenie; das Maximum derselben wurde nach etwa 24 Stunden erreicht. Spätestens nach 71 Stunden waren die normalen Werte wieder erreicht. Die Übergangsformen nahmen vom 2. Tage durchweg mehr oder weniger langsam zu. Die 22 Stunden nach der 2. Injektion (7 Tage später) ausgeführte Blutuntersuchung ergab ebenfalls eine starke Abnahme der Lymphocyten. (Scheinbar wurden hier nicht so tiefe Werte erreicht wie nach der ersten Impfung im maximalen Stadium; doch täuscht dieses Ergebnis, weil 22 Stunden nach einer Revaccination der Tiefpunkt des Lymphocytensturzes bereits als überwunden gelten muß, wie an Hand einer Tabelle unten näher erläutert werden soll). Die Übergangsformen nahmen in 3 Fällen vorübergehend ab und stiegen dann wieder langsam an. — Eine Maus (W) kam nach der 2. Injektion infolge Darmperforation innerhalb von 3 Tagen durch Peritonitis ad exitum; im Peritonealexsudat wurde ausschließlich B. coli gefunden. — Bei den übrigen Tieren stellte sich das normale Blutbild, abgesehen von den mehr oder weniger erhöhten Werten der Übergangsformen, innerhalb 46 bis 70 Stunden wieder her. Nach der 3. Injektion war dasselbe Verhalten der weißen Blutzellen zu beobachten. Nur waren noch längere Zeit leicht erniedrigte Lymphocyten- und entsprechend erhöhte Neutrophilenwerte zu verzeichnen. —

Anm.: Was die Gesamtzählung der Leukocyten (absolute Anzahl) anbetrifft, so mußte aus den oben angegebenen Gründen darauf verzichtet werden. Die vielfach geäußerte Ansicht, daß bei gleichbleibender Technik der Blutausstrichanfertigung u. einiger Übung eine ungefähr richtige Schätzung der Leukocytengesamtzahl aus dem Ausstrichpräparat möglich sei, mag für Blut mit normalem oder konstantem Viscositätsgrad gelten; sind jedoch starke Veränderungen der Viscosität vorhanden, so ist eine schätzungsweise Angabe der Gesamtleukocytenzahl unmöglich; denn die Ablagerung der Formelemente des Blutes auf dem Objektträger erfolgt hier selbst bei bester Technik in ungleicher und unregelmäßiger Weise, so daß selbst eine Leukocytose oder Leukopenie stärkeren Grades nicht mit Sicherheit als solche zu erkennen ist.

Anschließend seien noch kurz Besonderheiten des Blutbildes angeführt, die inkonstant beobachtet wurden. Ziemlich häufig fand sich 24 bis 48 Stunden nach der Injektion Thrombocytose und reichlich Fibrin (als Gerinnsel); seltener war eine Vermehrung der Stechapfelformen festzustellen, die übrigens auch im normalen Mäu-

seblut nicht selten vorhanden sind; dagegen ist Geldrollenbildung der Erythrocyten als sicher pathologisch anzusehen; sie wurde bei gesunden geimpften Mäusen niemals beobachtet. —

Die allgemeinen Reaktionen auf die Impfung waren bei den einzelnen Tieren und nach den einzelnen Injektionen nur wenig verschieden. Meist trat im Anschluß an die Injektion eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens auf, die sich durch gesträubtes Fell und allgemeine Bewegungseinschränkung ausdrückte. Häufig fand sich auch nach den Injektionen eine Diarrhoe, die aber nicht mit Sicherheit auf die Wirkung des einverleibten Toxins zurückgeführt werden kann, sondern vermutlich in dem Ausscheidungsbestreben der mitinjizierten Flüssigkeit durch den Darm ihre Ursache hatte. Die ziemlich oft beobachtete Gewichtsabnahme am Tage nach der Impfung ist wahrscheinlich auf die Diarrhoe zurückzuführen; denn es zeigte sich, daß die Tiere am Tage der Injektion Nahrung aufnahmen, wenn auch meist in geringerer Menge als gewöhnlich. Diese Erscheinungen dauerten bei gesunden Tieren etwa 48 Stunden an. Die Temperaturmessungen ergaben bei den gesunden Tieren niemals Werte, die für die weiße Maus als pathologisch anzusehen sind; auch einheitliche Temperaturveränderungen innerhalb der weiten Grenzen des Normalen waren nicht zu erkennen und insbesondere nicht in Parallele mit den Blutbildveränderungen und Gewichtsverhältnissen zu bringen; bei anderweitig erkrankten Tieren, die dann im Verlauf des Versuchs ad exitum kamen, zeigten sich allerdings stets charakteristische Temperaturveränderungen im Sinne eines progredienten Temperaturabfalls. Bei diesen Fällen fand auch keine Nahrungsaufnahme statt. — Um dem Einwand zu begegnen, die qualitativen Blutbildveränderungen seien evtl. durch die eingeschränkte oder gar fehlende Nahrungsaufnahme bedingt, sei, abgesehen von den hierfür fehlenden Anhaltspunkten an den gefundenen Ergebnissen der Temperatur- und Gewichtskontrollen, darauf hingewiesen, daß eine lediglich durch Hunger bedingte Verschiebung der Leukocytenwerte zu Gunsten der Neutrophilen erst nach mehr als 12stündigem, meist mehr als 50stündigem Hunger einzutreten pflegt und selbst dann nur relativ selten zu einer so vollständigen Umkehrung des Blutbildes führt, wie dies nach Typhusvaccineinjektionen bereits nach wenigen Stunden der Fall ist. —

Im folgenden soll noch eine tabellarische Uebersicht Aufschluß geben über den Beginn und das Maximum der durch die Vaccineinjektionen hervorgerufenen Blutbildveränderungen.

Erklärungen für die Tabellen I u. II.

Für die Erkennung und Beurteilung des Beginns und des Maximums der Blutbildreaktion erweist es sich als zweckmäßig eine Einteilung in 3 Stadien vorzunehmen:

1. ein Frühstadium bis 15 Stunden nach der Impfung,
2. ein Mittelstadium: 16—25 Stunden nach der Impfung,
3. ein Spätstadium: über 25 Stunden nach der Impfung.

Zeichenerklärung:

m = Maximum der Reaktion
b = Beginn der Reaktion
— = keine Reaktion
n. u. = nicht untersucht
bm = Beginn und Maximum fallen zeitl. zusammen.

Fragezeichen und Klammern bedeuten: nicht sicher als positiv zu verwerten.

Tabelle I.

Das Maximum der Reaktion (Lymphocytensturz).

	Injektion 1			Injektion 2			Injektion 3		
Maus	Früh	Mittel	Spät	Früh	Mittel	Spät	Früh	Mittel	Spät
Serie IV									
V		m		n. u.	m		m		
W		m		n. u.	m		m		
X		m		n. u.	m		m		
Y		m		n. u.	m		m		
Z		m		n. u.	m		m		
Serie III									
F	n. u.		m	m			m		
G	n. u.	(m)		(m)	(m)				
H	n. u.		(m?)	m			(m)	(m)	
I	n. u.	m		m			m		
K	n. u.	m		m			m		
Serie II									
O	n. u.	m		n. u.		m			
P	n. u.	m		n. u.		m			
Q	n. u.	—	—	n. u.	m				
R	n. u.	—	—	n. u.		m			
S	n. u.	m		n. u.	m				
Serie I									
LW	n. u.		m						
KW	n. u.		m						
LR	n. u.	m							
KR	n. u.		m						
MR	n. u.	m							

Tabelle II.

Der Beginn der Reaktion (Lymphocytenabfall).

Maus	Injektion 1 Früh	Mittel	Spät	Injektion 2 Früh	Mittel	Spät	Injektion 3 Früh	Mittel	Spät
Serie IV									
V	b			n. u.	bm		bm		
W	b			n. u.	bm				
X	b			n. u.	bm		bm		
Y	b			n. u.	bm		bm		
Z	b			n. u.	bm		bm		
Serie III									
F	n. u.	b		bm			bm		
G	n. u.	(bm)		b					
H	n. u.	(b?)		bm			b(m)		
J	n. u.	bm		bm			bm		
K	n. u.	bm		bm			bm		
Serie II									
O	n. u.	bm		n. u.	b				
P	n. u.	bm		n. u.	p				
O	n. u.	—	—	n. u.	bm				
R	n. u.	—	—	n. u.	b				
S	n. u.	bm		n. u.	bm				
Serie I									
LW	n. u.	b							
KW	n. u.	b							
LR	n. u.	bm							
KR	n. u.	b							
MR	n. u.	bm							

Wie aus den Tabellen hervorgeht, fehlen Blutuntersuchungen aus den Frühstadien bei verschiedenen Serien; dies rührt daher, daß anfangs die Untersuchung im Frühstadium fälschlicherweise nicht für notwendig erachtet wurde und später z. T. (Serie III u. IV) aus äußeren Gründen nicht möglich war.

Erläuterung der Tabellen I u. II.

Tabelle I.

1. Serie IV (Mäuse V, W, X, Y, Z) zeigt:
   a) Das Maximum der Reaktion wird nach Injektion 1 im Mittelstadium erreicht.
   b) Das Maximum der Reaktion wird nach Injektion 3 im Frühstadium erreicht.
2. Serie III (Mäuse F, G, H, I, K) zeigt:
   Das Maximum der Reaktion wird nach Injektion 2 u. 3 im Frühstadium erreicht.
3. Serie I u. II sind für die maximale Reaktion nicht beweisend, da keine Untersuchungsergebnisse über die betr. Frühstadien vorliegen; die dort angeführten „maximalen Reaktionen" sind daher wahrscheinlich nur Nachschwankungen. — Aus demselben Grunde ist das Resultat bei Serie IV nach Injektion 2 für den Zeitpunkt der maximalen Reaktion nicht zu verwerten.

Tabelle II.

1. Alle Serien zeigen, daß der Beginn der Reaktion niemals erst im Spätstadium einsetzt.
2. Serie III u. IV zeigen, daß der Beginn der Reaktion, sofern eine Untersuchung im Frühstadium erfolgte, stets in das Frühstadium fällt. — Es ist daher in den Fällen, in denen der Beginn der Reaktion erst im Mittelstadium zur Beobachtung gelangte, der Beginn wohl stets in das Frühstadium zu verlegen.
3. Serie IV zeigt ferner, daß nach der 3. Injektion Beginn und Maximum zusammenfallen, während dies nach der 1. Injektion niemals der Fall ist.
4. Serie III zeigt ferner, daß (mit einer Ausnahme: G) nach der 2. u. 3. Injektion Beginn und Maximum im Frühstadium zusammenfallen. —

Die reaktiven Blutbildveränderungen beim Menschen bei Typhus abdom.

Ein charakteristisches und diagnostisch wertvolles Symptom bietet beim Typhus abdominalis des Menschen das Blutbild dar. Die typische Reaktion beginnt mit einer kurzdauernden Leukocytenvermehrung, der von der Mitte der ersten Krankheitswoche ab eine von Tag zu Tag fortschreitende Leukopenie, gewöhnlich 5—3000, in schweren Fällen bis zu 1000 und darunter, folgt. Beteiligt sind an dieser Verminderung in erster Linie die neutrophilen Leukocyten, aber auch die Lymphocyten erfahren in diesem Stadium eine absolute Verminderung, sind aber meist schon jetzt gegenüber den Neutrophilen relativ vermehrt. Im Zusammenhang mit diesen Blutbildveränderungen ist auch das völlige Fehlen der eosinophilen Zellen im Blute Typhuskranker von hoher diagnostischer Bedeutung. Gegen Ende der zweiten Krankheitswoche setzt eine progrediente absolute Vermehrung der Lymphocyten ein, während die Neutrophilen weiterhin auch absolut vermindert bleiben. Im Beginn der Reconvalescenz kommt es dann unter gleichzeitigem Wiederauftreten der Eosinophilen häufig noch zu einem besonders starken Anstieg der Lymphocyten; das umgekehrte Verhalten, Lymphocytensturz und weitere Aneosinophilie in diesem Stadium ist von ungünstiger prognostischer Bedeutung, da sich hierdurch meist Komplikationen, evtl. Mischinfektionen verraten. Bei günstigem Ausgang kommt es dann nach kürzerer oder längerer Zeit (2—4 Wochen), zur Wiederherstellung eines normalen Blutbildes. Oft besteht aber eine noch lang anhaltende hochgradige Eosinophilie.

Dieses im allgemeinen atypische Verhalten der weißen Blutkörchen bei einer akuten Infektionskrankheit wurde entgegen der vorherrschenden Meinung *Virchows* zuerst durch *Hlawa* (1881) und *Tumas* (1887) als für den Abdominaltyphus charakteristisch beschrieben und bewiesen. Einwandfreie, fortlaufend an 50 Fällen angestellte Untersuchungen *Naegelis* (1900) bestätigten diese Resultate endgültig.

Die Ursache der Leukopenie beim Abdominaltyphus, die also

in erster Linie auf Kosten der neutrophilen Zellen erfolgt, vermutete man in einer durch das Typhustoxin bedingten Schädigung, spez. Funktionsstörung der haematopoetischen Organe. *(Naegeli, Hofbauer* u. A.). — Auch *Wodtke*'s Untersuchungen an Typhusbazillenträgern scheinen für eine toxische Wirkung der Bazillen auf das rote Knochenmark im Sinne einer Zellbildungshemmung zu sprechen. Daß man aber von einer solchen Wirkung des Typhustoxins ganz allgemein nicht sprechen kann, geht aus der ganz andersartigen Blutbildreaktion nach Typhusvaccination hervor (s. folg. Abschn.). Vielmehr ist zum Zustandekommen eines typisch typhösen Blutbildes die Anwesenheit lebender, virulenter und ansiedlungsfähiger Typhusbazillen erforderlich. Nach *Adelheim, R.* wäre der Vorgang etwa so zu erklären, daß vollvirulente Typhusbazillen vermöge ihres agressiv auf die Leukocyten wirkenden Endotoxins keine leukocytäre Reaktion am nicht-immunen Organismus, daß aber avirulente oder ihrer Spezifität entkleidete Typhusbazillen (Vaccine!) eine Leukocytose hervorzurufen vermögen, besonders wenn der betr. Organismus vorher eine Umstimmung (Immunisierung) erfahren habe. — Letztere Bedingung scheint jedoch für das Zustandekommen einer leukocytären Reaktion nach Typhuserstimpfung nicht erforderlich zu sein; auch hier antwortet der Organismus sofort mit Leukocytose (s. folg. Abschn.); übrigens reagieren nicht vorbehandelte Kaninchen auf Injektion von lebenden, virulenten Typhusbazillen auch mit Leukocytose; allerdings fällt die Leukocytose bei typhusimmunisierten Kaninchen weit stärker aus *(Gay und Claypole).*

Auch die Theorie von *Frank* hat die Anwesenheit lebender Typhusbazillen zur Voraussetzung für die typischen Blutbildveränderungen. Nach *Frank* ist die bei Typhus abdomin. auftretende Leukopenie nicht als unmittelbare Wirkung der Bazillen und ihrer Toxine anzusehen; vielmehr entstehen die eigentlichen „Leukotoxine" erst in der durch die Bazillenansiedelung eigenartig hyperplastisch umgewandelten Milz, resp. den splenoiden Gewebsformationen des Abdomens; erst die so entstandenen „Leukotoxine" üben eine Hemmungswirkung auf die Zellbildung des roten Knochenmarks aus. *Frank* bezeichnet demgemäß die Blutbildveränderungen beim Typhus als Hypoleukia splenica.

Eug. Fraenkel wies im Knochenmark der Rippen und Wirbelkörper von an Typhus Verstorbenen Haemorrhagien, Pigmentanhäufungen, fibrinöse Exsudate, myelitische und nekrotische Herde nach; der typhöse Ursprung dieser Veränderungen konnte durch den bakteriologischen Nachweis von Typhusbazillen erbracht werden. — Inwieweit man solche Knochenmarksmetastasen für das typhöse Blutbild verantwortlich machen kann, ist noch nicht entschieden. —

Die reaktiven Blutbildveränderungen beim Menschen nach Typhusvaccineinjektionen.

Vorausgeschickt seien hier Angaben über einige der wichtigsten und erprobten Typhusvaccinen.

Pfeiffer und *Kolle,* denen wir grundlegende Untersuchungen auf diesem Gebiet verdanken, benutzten zur Vaccinebereitung die Schrägagarkultur eines virulenten Typhusstammes, die sie mit 10 ccm einer 0,85%igen Kochsalzlösung abschwemmten; die so erhaltene Bazillenaufschwemmung enthielt etwa eine Normalöse Kulturmasse. Sterilisiert wurde sie durch mehrstündiges Erhitzen auf 56 Grad Celsius. Sterilitätskontrolle erfolgte durch Einsaat einiger Tropfen der Aufschwemmung in Bouillon und 24stündige Bebrütung bei 37 Grad C. Die als steril befundenen Kulturen wurden mit 0,5% Phenol versetzt.

Das Reichsgesundheitsamt *(Ungermann)* verfährt in prinzipiell derselben Art zur Herstellung des Impfstoffes mit einigen zur Massenherstellung geeigneteren Abänderungen: Es werden frische, auf Reinheit geprüfte Bouillonkulturen auf Agarplatten ausgesät, dieselben 24 Stunden bei 37 Grad bebrütet und dann die Kulturmasse mit einer entsprechenden Menge Kochsalzlösung abgeschwemmt, der Inhalt jeder Platte gesondert in ein Reagenzglas gefüllt und durch 75 Minuten langes Erhitzen auf 53—54 Grad abgetötet; nach Prüfung auf Sterilität erfolgt Zusammenschüttung der einzelnen Röhrchen zum Stammimpfstoff unter Hinzufügen von 0,5% Phenol zur Konservierung. Anschließend wird eine zweite Sterilitätsprüfung in Bouillon, Agargußplatten und anaeroben 1%igen Traubenzucker-Schichtkulturen ausgeführt. Die Standardisierung dieser Vaccine geschieht nach *Ungermann* durch den Vergleich mit einer Standardlösung: eine Emulsion von 0,23 ccm einer Benzol-Balsamharzlösung mit 9,77 ccm absolutem wasserfreiem Aethylalkohol; die Benzolbalsamharzlösung besteht aus einer 10%igen Lösung trockenen Canadabalsamharzes in Benzol.

Der in der deutschen Armee während des Weltkrieges verwendete Typhusimpfstoff wurde auf ähnliche Weise hergestellt; er enthielt im ccm $^1/_3$ Oese Kulturmasse und wurde durch 1stündiges Erhitzen auf 53—55 Grad C. sterilisiert und nach der Sterilitätsprobe mit 0,5% Phenol versetzt. Außerdem war er polyvalent; d. h. er stammte von 6 verschiedenen Krankheitsfällen und von verschiedenen Kriegsschauplätzen.

Die Durchführung einer Typhusschutzimpfung mit den oben beschriebenen Impfstoffen, die vorwiegend in Deutschland angewandt wurde und sich während des Weltkrieges bewährte, war folgende: Es wurden im Ganzen 3 Injektionen intramuskulär verabreicht, die durch 7tägige Intervalle von einander getrennt waren; die erste Injektion bestand aus 0,5 ccm, die 2. und 3. aus je 1,0 ccm Impfstoff. Der Impfschutz wurde auf 8 Monate angenommen; bestand nach dieser Zeit weiterhin Infektionsgefahr, so wurde die Impfung in derselben Weise wiederholt. Bestand nach weiteren 8 Monaten Infektionsgefahr, so wurden jeweils nur noch 0,5 ccm gespritzt. —

Eine weitere Gruppe von Typhusimpfstoffen stellen diejenigen dar, bei denen die Sterilisierung statt durch Hitze mit chemischen Mitteln erzielt wird. Angeblich soll auf diese Art die Schädigung des wirksamen Antigens eine geringere und daher die Antigenausbeute und -qualität eine bessere sein. — Hierher gehört der Impfstoff von *Kißkalt,* der durch alleinigen Zusatz von 0,5%igen Phenol innerhalb von 1—3 Tagen Sterilität des im Effekt vollwertigen Impfstoffes erreichte, und ferner der Impfstoff von *Vincent,* bei dem die Abtötung der Typhusbazillen durch kurze Aetherisierung geschieht.

Kitasato und *Wassermann* u. A. stellten Impfstoffe her, die lediglich die Bazillenleibes-Substanz als Antigen enthielten; nach Einengung von Typhusbouillon-Kulturen bei höheren Temperaturen (80—90 Grad) wurden die Bazillenleiber mit absolutem Alkohol ausgefällt, im Exsiccator getrocknet, alsdann das so erhaltene weiße Pulver in Wasser gelöst, abermals ausgefällt und getrocknet. Mikroskopisch zeigte dies Pulver ausgelaugte Bazillen.

Zur Erzielung besserer Toxinausbeute wurde von einer großen Anzahl von Forschern versucht, die Giftabgabe aus den Bazillen durch Zusatz von chemischen Mitteln (Pepsin-Salzsäure, Trypsin, Chloroform u. a.) und Organen bezw. Organextracten (Leber, Knochenmark, Menschen- und Tierblut, Milz, Hirnsubstanz usw.) zum Kulturmedium zu steigern. *(Gottstein, Matthes, Lüdke, Chantemesse, Moreschi).* Auch durch autolytische Prozesse *(Hahn, Conradi, Brieger, Neisser, Wassermann, Shiga)* und mechanische Zertrümmerung der Bakterienleiber *(Buchner, Hahn, Macfadyen und Rowland, Lüdke)* versuchte man die Giftgewinnung zu steigern. Jedoch ist im Ganzen über diese Versuche zu sagen, daß nennenswerte Erfolge nach dieser Richtung hin nicht zu verzeichnen waren *(Eichlam).*

Größere Bedeutung erlangten die von *Besredka* und E. *Metschnikoff* zuerst an Schimpansen, später auch an Menschen angestellten Versuche mit sensibilisierter Typhusvaccine, die durch Einsaat von

vorher durch kurzes Erhitzen abgeschwächten, lebenden Typhusbazillen in normales oder antitoxisches Serum erhalten wurde. Nach Angaben der beiden Forscher sind die Impfreaktionen weit geringere und es wird mit diesem Impfstoff in kurzer Zeit ein beträchtlicher Antikörpergehalt des Blutserums, sowie eine aktive und dauernde Immunität erreicht. Umfangreiche Nachprüfungen von *v. Liebermann und Acel* mit sensibilisierten und nicht sensibilisierten Vaccinen an Kaninchen ergaben jedoch keine Unterschiede in der Antikörperproduktion und damit auch keinen Unterschied im erreichten Immunitätsgrad. —

Auf die lange Reihe der übrigen noch hergestellten Impfstoffe hier näher einzugehen, würde zu weit führen, da sie z. T. nur Abänderungen und Kombinationen der obengenannten darstellen oder keine theoretische oder praktische Bedeutung erlangt haben.

Wenden wir uns nunmehr der Frage nach den reaktiven Blutbildveränderungen nach Typhusvaccine-Injektionen zu, so erscheint es gegenüber der heute allgemein vorhandenen Einmütigkeit bezügl. der morphologischen Blutveränderungen beim Typhus abdominalis im höchsten Grade verwunderlich, in welchem Grade Unklarheit über das Blutbild nach Typhusschutzimpfung herrscht. Im Schrifttum finden sich hierüber die widersprechendsten Angaben, wobei es sich speziell um die Frage handelt: neutrophile Leukocytose oder relative bezw. absolute Lymphocytose? Angesichts der umfangreichen Untersuchungen, z. T. systematische Serienuntersuchungen an Menschen, z. T. tierexperimentelle Untersuchungen, mit den verschiedensten Vaccinen, wobei jeder Autor eindeutig gewonnene Resultate für sich in Anspruch nehmen kann, ist es zunächst ziemlich schwer, für die eine oder andre Annahme Stellung zu nehmen.

Im Handbuch von *Kolle-Hetsch,* Infektionskrankheiten, finden wir: Das Blutbild nach Typhusschutzimpfung weist Veränderungen auf, die denen eines beginnenden Typhus entsprechen; nach rasch vorübergehender neutrophiler Leukocytose tritt eine ausgesprochene Leukopenie mit relativer Lymphocytose auf; erst 3—4 Wochen später pflegt sich das normale Blutbild wieder herzustellen.

R. Staehelin schreibt im Handbuch der Inneren Medizin: Die Blutuntersuchung ergibt bisweilen eine (anfängliche) Leukocytose mit nachfolgender Leukopenie.

P. Ziersch beobachtete nach Typhusschutz-Impfung regelmäßig eine Leukopenie wie bei Typhus abdom. und auch sonst zeigte

das Blutbild Analogien mit dem des Typhus abdom. mit Ausnahme der nichteintretenden Aneosinophilie.

Stieve fand das Verhalten der Leukocyten ähnlich wie bei Typhus abdom.

Lipp fand nach der ersten Impfung anfangs stets eine Leukocytose, die aber nach dem 3. bis 7. Tage einer ausgesprochenen Leukopenie Platz machte; sie erreichte jedoch nicht so tiefe Werte, wie beim Typhus; gleichzeitig starke Zunahme der Lymphocyten und Eosinophilen. Nach etwa 6—7 Tagen (inzwischen 2. Impfung) beginnen die Leukocytenwerte zur Norm zurückzukehren. Die 3. Impfung verursacht dann keine wesentliche Verschiebung im Blutbild mehr. Desgleichen erzeugten *Azzunini und Massari, Lucibelli, Lavatelli, Studer* bei Tieren eine „dem menschlichen Abdominaltyphus analoge Leukopenie" *(Wodtke)*.

Auch *R. Kawai* berichtet, daß mit Typhusvaccinen verschiedener Giftigkeit bei Kaninchen, Mäusen und Meerschweinchen stets eine Abnahme der Leukocytenzahl durch die Injektionen zu erzielen war; und zwar nahmen die Leukocyten umso rascher und stärker ab, je höher der Toxizitätsgrad (lipoidfreier) die verwendete Vaccine war. —

F. Ickert fand, daß sich das Blutbild typhusschutzgeimpfter Menschen wie beim Typhus abdom. verändert.

Schneider, Frieda beobachtete nach der 3. Injektion bei Typhusschutzgeimpften beträchtliche Leukopenie und Aneosinophilie; beides könne wochen- und monatelang anhalten.

Auch *Hage* und *Korff-Petersen* fanden nach der Schutzimpfung Leukopenie, die noch 4—6 Wochen darnach anhielt.

A. *Germino* beobachtete bei Kaninchen nach Injektion von Typhustoxin Verminderung der roten und weißen Blutzellen; die Verminderung der Leukocyten erfolgte im wesentlichen auf Kosten der pseudoeosinophilen Leukocyten, so daß schließlich eine relative Lymphocytose bestand.

Gegenüber diesen Angaben berichtet eine andre Reihe von Autoren gerade im entgegengesetzten Sinne.

So ergaben J. *Arneth*'s experimentelle Untersuchungen beim Kaninchen, daß nach Injektionen von verschiedenen Substanzen, u. a. auch von Bouillonfiltraten von Staphyllokokken, Streptokokken, Coli, Typhus, Tuberkulose die weißen Blutzellen beim Kaninchen sich ganz entsprechend den menschlichen Leukocyten bei den geschilderten Schädigungen verhalten; d. h. anfangs Leukopenie, später Hyperleukocytose, welch' letztere im Wesentlichen auf Vermehrung der den menschlichen neutrophilen Leukocyten entsprechenden (pseudo-)eosinophilen Zellen des Kaninchens beruhte.

Albert und *Mendenhall* machten nach der Schutzimpfung an 10 Medizinern eingehende systematische Blutuntersuchungen und fanden, daß der Körper auf jede Injektion (Dosis I = 500 Millionen, Dosis II und III = 1000 Millionen Bazillen pro ccm) mit sofortiger Vermehrung der Leukocyten antwortet; das Maximum wird nach etwa 6 Stunden erreicht; es beträgt durchschnittlich 13540 Leukocyten, in einem Fall 22800 Leukocyten pro cmm. Die Leukocytose beruhte fast ausschließlich auf Vermehrung der neutrophilen Leukocyten und entsprechender Vermehrung der Monocyten. Die neutrophile Leukocytose nimmt rasch wieder ab, und erreicht nach 2 bis 3 Tagen wieder normale Werte, während die Monocytose noch 3—7 Tage anhält. Es wurde ferner auch stets eine Abnahme der Lymphocyten beobachtet, die nach 2 Tagen mit 15% ihr Minimum erreicht.

Bloch und *Creuzé* fanden bei den nach dem *Chantemesse*-Verfahren geimpften Personen im Blutbild keine Veränderungen in der Zahl der Leukocyten. Niemals wurde auch nur vorübergehend eine Leukopenie gefunden. Die Blutuntersuchungen fanden in 2stündigen Abständen statt.

Courmont, R., Rochaix, J., und Devic berichten über das Verhalten der Leukocyten bei Hunden nach Injektion von Typhus — und Paratyphus A u. B-Mischvaccine dahingehend, daß darnach eine Leukocytose (evtl. Hyperleukocytose), beruhend auf Zunahme der neutrophilen Leukocyten, und eine Myelocytose entsteht. Ferner beobachteten sie bemerkenswerter Weise, daß nach der 3. Impfung die Leukocytose nur noch in geringem Maße auftritt, nach der 4. Impfung wieder verstärkt vorhanden ist. Zwischen den Höhepunkten der einzelnen Leukocytosen sahen sie Leukopenien geringen Grades mit relativer Lymphocytose. —

Römer, C. fand ganz konstant eine Leukocytose nach Typhusschutzimpfung beim Menschen, die auf Vermehrung der Neutrophilen bis auf das 4—5fache ihrer ursprünglichen Werte beruhte, sowie eine Vermehrung der Monocyten und Übergangsformen, vereinzelt Myelocyten.

Auch *Löwy, Jul.* sah nach Schutzimpfung ein Ansteigen der Leukocyten um 1000 bis 2000.

Reichmann fand bei 39 Fällen, die zusammen 89 Injektionen von Typhusimpfstoff erhielten, das Verhalten der Leukocyten folgendermaßen: Auf jede Injektion tritt sofort eine Steigerung der Leukocytenzahl auf, beruhend auf absoluter Vermehrung der Neutrophilen. Das Maximum der Leukocytose wurde gewöhnlich nach 15 bis 20 Stunden erreicht, worauf sie rasch wieder abnimmt. In den folgenden Tagen halten sich die Leukocytenzahlen auf leicht

subnormalen Werten. Die Reaktionen im Blutbild waren nach den einzelnen Injektionen hinsichtlich ihrer Stärke verschieden.

Aehnlich berichten *Hallion und Mery:* Subcutane Injektionen von Typhus- und Paratyphus A- und B-Misschvaccine hat stets eine starke neutrophile Leukocytose zur Folge, die spätestens nach 3 Tagen wieder abgeklungen ist. Bisweilen sinken die Leukocyten in den folgenden Tagen auf leicht subnormale Werte: ferner nahmen die Blutbildreaktionen im Verlauf der ganzen Schutzimpfung (4 Injektionen) hinsichtlich ihrer Stärke ab.

Knoll fand nach Typhusschutzimpfung im allgemeinen keine wesentliche oder länger anhaltende Leukopenie, so daß eine bei schutzgeimpften Typhusverdächtigen auftretende stärkere Leukopenie für die Typhus-Diagnose ausschlaggebend sein kann. Im selben Sinne berichtet *Sulzer.*

Gay und Claypole fanden bei immunisierten Kaninchen nach intravenöser Zufuhr von lebenden Typhusbazillen eine Steigerung der Leukozytenzahl auf das 4fache der Norm. Bei nichtvorbehandelten Tieren war ebenfalls eine, wenn auch manchmal kaum halb so starke Leukocytose festzustellen. Die Intensität und der Ablauf der Leukocytose war spezifisch; d. h. es wirkt z. B. eine Staphylokokken-Injektion bei typhusimmunisiertem Tier nicht anders als bei normalem, nicht vorbehandelten Tier, jedoch wirkt Staphylokokken-Injektion bei mit Staphylokokken vorbehandelten Tieren ebenso wie Typhusbazillen-Injektion bei typhusimmunisierten Tieren.

Eine besondere Bewertung müssen die Beobachtungen von *Howard, H. J.* und *C. A. Mills* erfahren. Sie fanden nach Injektion von Typhus- und Paratyphusvaccine nach 30 Minuten eine Leukopenie (in einem Fall bis auf 1500); nach 2 Stunden war die Zahl der Leukocyten wieder zur Norm zurückgekehrt und darauf folgte eine ausgesprochene Leukocytose (bis 35 000). Das gleichzeitig auftretende Fieber fiel mit dem Maximum der Leukocytose (5—8 Std. post inj.) zusammen. Ferner beobachteten sie unregelmäßig auftretende Viscositätsveränderungen des Blutes verschiedenen Grades. — Daß die anfängliche, kurzdauernde Leukopenie in diesen Versuchen nicht eine für die Typhusvaccine (resp.-toxine) charakteristische Reaktionserscheinung ist, geht aus den Untersuchungen von *Schittenhelm, Weichhardt* und *Grißhammer* hervor, die nach Injektion von genuinem Eiweiß, Peptonen und bakteriellem Eiweiß (u. a. auch Typhustoxin) ebenfalls eine anfängliche Leukopenie mit anschließender Leukocytose feststellen konnten.

Es finden sich über diese Frage im Schrifttum noch verschiedentlich Angaben, die sich in der gleichen Weise wie die hier angeführten widersprechen, so daß sich aus ihnen kein klares Bild gewinnen läßt. — Aus theoretischen Erwägungen heraus könnte man versucht sein, die entgegengesetzten Befunde durch die verschiedene Beschaffenheit der verwendeten Vaccine zu erklären und zwar z. B. in dem Sinne, daß eine proteinreiche Vaccine, wie sie z. B. die sensibilisierte Vaccine (früher auch Serumvaccine genannt) darstellt, vermöge ihrer Reizwirkung auf das Reticuloendothel* und speziell auf die neutrophilen Leukocyten (Phagocyten) geeignet ist, eine Neutrophilie hervorzurufen, während bei proteinarmen Impfstoffen die spezifisch „myelotrope Hemmungswirkung" des Typhustoxins mehr in den Vordergrund tritt mit dem Ergebnis einer Leukopenie bei relativer Lymphocytose. Jedoch zeigt eine diesbezügliche Durchsicht des Schrifttums, daß auch derartige Erwägungen nicht in der Lage sind, die Verschiedenheit der Ergebnisse zu erklären; denn es finden sich sowohl Angaben über eingetretene Leukopenie nach Injektionen von sensibilisierter Vaccine *(Meyer, Fr.)*, als auch über Leukocytose nach Injektionen von nicht sensibilisierter Vaccine, sowie ferner die Angabe, daß die Blutbildveränderungen unabhängig von der Art der angewandten Vaccine ausfallen. (s. o.).

Auf eine Darstellung der beobachteten Blutbildveränderungen nach Typhusvaccineinjektionen, die aus therapeutischen Gründen nicht nur bei Typhus abd., sondern auch bei einer Reihe anderer, vorwiegend allergischer Krankheiten und Zustände (unspez. Reiztherapie) verabreicht wurden, soll hier verzichtet werden. Denn es erscheint im Hinblick auf die bestehenden Gegensätze bezügl. der Blutbildveränderungen beim Gesunden vorläufig unmöglich, den Auswirkungsmechanismus einer Vaccineinjektion auf das Blutbild bei verschiedenen Krankheiten und Krankheitsstadien zu durchschauen. Dementsprechend differieren die diesbezüglichen Angaben auch in

*) Besredka und Metschnikoff erklären geradezu die rasche und dauernde Erwerbung der Immunität durch ihre sensibilisierte Vaccine z. T. durch die mit der Injektion gleichzeitig eingeführten Eiweißstoffe, da durch dieselben eine rege Phagocytose eingeleitet wird. Diese Phagocytose sei um so erfolgreicher, als die Phagocyten auf Grund der (Immun-)Serumwirkung agglutinierte, unbewegliche Bazillen bekommen.

ganz regelloser Weise. Immerhin berichtet eine größere Anzahl von Autoren übereinstimmend, daß Vaccineinjektionen beim Typhuskranken absolute Vermehrung der Leukocyten hervorruft, und daß diese Leukocytose auf Vermehrung der neutrophilen Leukocyten beruht *(Daretti, U., Löwy, R., Luksch, Franz* und *Wilh., Ernst, Reitler, Kyriazides, K., C. Perakis* und *Calogeron* u. A.). Dasselbe Verhalten der weißen Blutkörperchen nach Typhusvaccination wurde bei Bazillenträgern beobachtet *(Kach, Friedr.),* deren Blutbild nach *Wodtke** etwa dem des Typhusreconvalescenten entspricht (Anm. s. u.).

Bei eingehender Prüfung und Bewertung der hier angeführten Ergebnisse ist der Schluß gestattet, daß die eigentliche Blutbildreaktion auf Typhusvaccineinjektion in einer ausgesprochenenen neutrophilen Leukocytose und entsprechender Lymphopenie zu sehen ist, die zeitlich etwa mit den übrigen allgemeinen und örtlichen Impfreaktionen zusammenfällt; die hieran anschließende, meist als schwach beschriebene Leukopenie kann wegen ihres inkonstanten Auftretens nicht mit Sicherheit auf eine unmittelbare Wirkung des Typhustoxins zurückgeführt werden. —

Man ist auf Grund dieser Ergebnisse vor eine Reihe von Fragen gestellt, die auch in anderem Zusammenhang schon aufgetaucht sind und auch da nicht zufriedenstellend geklärt werden konnten. Es erscheint daher vielleicht zweckmäßig, sie einmal aus dem Gesichtswinkel der dargelegten haematologischen Untersuchungen heraus zu formulieren:

I. Qualitative Unterschiede des Toxins (resp. der Toxine)? Enthalten die gebräuchlichen Typhusvaccinen dasselbe Toxin (resp. alle Toxine), wie sie beim menschlichen Abdominaltyphus aus dem Typhusbazillus entstehen?

II. Andersartige Toxine?

a) Ist die beim menschlichen Abdominaltyphus eintretende Leukopenie auf eine direkt toxische Wirkung des Typhustoxins

---

*) Blutbild des Typhusbazillenträgers (n. *Wodtke*)
Lymphocyten: vorwiegend vermehrt um 17—27%
Neutrophile: durchweg vermindert um 3—30%
Eosinophile: geringfügig vermehrt.

auf das rote Knochenmark im Sinne einer Zellbildungshemmung zurückzuführen oder

b) entstehen diese „Leukotoxine“ erst aus den durch die Bakterieninvasion spezifisch-pathologisch veränderten Organen (Milz, lymphatischer Apparat (*Frank*))?

III. Unterschied in der Toxinmenge?

Sind die entgegengesetzten Befunde je nach Typhuserkrankung oder Typhusvaccination so zu erklären, daß im ersten Falle die größere und ständig gebildete Toxinmenge (evtl. auch von größerer Giftigkeit) schließlich zu einer Erschöpfung des roten Knochenmarks mit Zellbildungshemmung führt, während im zweiten Falle die relativ geringere Toxinmenge (evtl. von geringerer Giftigkeit) lediglich einen proliferativen Reiz (neutrophile Hyperleukocytose) auf das Knochenmark ausübt?

Reaktionen und Schäden nach Typhusschutzimpfung.

Die Typhusschutzimpfung, die nunmehr auf eine fast 40jährige Geschichte zurückblicken kann, hat sich in fast allen Ländern der Erde als eine hygienisch-prophylaktische Maßnahme von höchstem Wert erwiesen. Allein die im Weltkrieg bei allen beteiligten Nationen gemachten Erfahrungen sprechen für sich selbst. Es soll daher an dieser Stelle der Wert der Typhusschutzimpfung nicht mehr näher erörtert werden. — Vielmehr soll im folgenden ein Überblick gegeben werden über die in der Weltliteratur veröffentlichten Mitteilungen über „Krankheitserscheinungen in zeitlichem oder ursächlichem Zusammenhang mit der Typhusschutzimpfung", sowie über Impfreaktionen, sofern solche überhaupt beobachtet wurden.

1. Impfreaktionen.

Da im großen und ganzen das Impfmaterial, im wesentlichen also zumeist die Bazillenleibessubstanz, und der Impfmodus nicht wesentlich von einander abweichen, ist es möglich, die gewonnenen Ergebnisse miteinander zu vergleichen, evtl. sogar gleichzusetzen; denn von Ausnahmen abgesehen, sind, wie aus den folgenden Referaten zu ersehen ist, die Impfreaktionen bei den verschiedenen Impfstoffen die gleichen, und was die mitgeteilten Schäden der Typhusschutzimpfung betrifft, so ist wenigstens ein Zusammenhang mit der Art des angewandten Impfstoffes kaum anzunehmen.

Zum Vergleich mit den folgenden Berichten seien hier vorwegnehmend und zusammenfassend die von den meisten Autoren übereinstimmend als regelmäßige Impfreaktionen geschilderten Erscheinungen nach Typhusschutzimpfung kurz dargestellt:

Allgemeinerscheinungen.

Oft schon nach 1 bis 2 Stunden Auftreten von Übelkeit, Frösteln, Brechreiz bezw. Erbrechen, leichte Diarrhöe. Später folgt Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Temperatursteigerungen, Kongestionen zum Kopf, allgemeines Krankheitsgefühl. — Diese Erschei-

nungen sind am Tage nach der Impfung am stärksten und verschwinden innerhalb von 1—3 Tagen. (Über Milztumor s. u.).

Lokale Reaktion.

Nach einigen Stunden Rötung und schmerzhafte Schwellung der Impfstelle, evtl. mit Schwellung der regionären Lymphdrüsen und Pseudolymphangitis. — Die lokale Reaktion ist nach 2 Tagen wieder abgeklungen.

Berichte über Reaktionen nach Typhusschutzimpfung.

Pfeiffer und *Kolle* (1896) beobachteten nach Injektion von 1 ccm einer Aufschwemmung von Agarkultur in Bouillon (1 Oese pro ccm), die bei 56 Grad sterilisiert wurde, folgende Reaktionen: Nach 3 Stunden Frostgefühl, Schwindel und lebhafte Schmerzen an der Injektionsstelle (Rücken); Temperatur bis 38,5 Grad, die etwa 24 Stunden erhöht war.

Stevenson (1902) führte an 70 Personen Typhusschutzimpfungen (= T.V. = Typhusvaccination) aus, mit einer bei 60 Grad sterilisierten Vaccine mit geringem Karbolzusatz; die Injektionen wurden im allgemeinen gut vertragen und nur ganz vereinzelt wurden unbedeutende Störungen dadurch ausgelöst.

Bassenge und Rimpau (1904) berichten über T.V. mit kleinen Dosen bei 7 Personen. Die Allgemeinerscheinungen waren gering (Kopfschmerzen, und Fieber bis 39,2 Grad) und gingen nach einigen Tagen vorüber, desgleichen die örtlichen Symptome, die in Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle bestanden.

Aus dem ersten zusammenfassenden Bericht des Instituts für Infektionskrankheiten, Berlin (1905) über Erfahrungen mit verschiedenen Impfstoffen geht bezüglich der Impffolgen folgendes hervor: Nach Injektionen des Impfstoffes nach *Pfeifer und Kolle* örtlich: meist nach 4—6 Stunden handtellergroße, intensive, scharf begrenzte, schmerzhafte Rötung und Schwellung der Haut in der Umgebung der Impfstelle, die vom 2. Tag post injectionem (p. i.) ab zurückgeht: allgemein: Temperaturen meist zwischen 38,1 bis 38,5 Grad, als nächsthäufigste 37,5—38,0 Grad und in wenigen Fällen Temperaturen von 39,1 bis 40 Grad; nur selten kamen Temperaturen über 40 Grad zur Beobachtung. Die

Temperaturen waren meist auf wenige Stunden beschränkt. Ferner: Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Erbrechen (19,4%), Herpes lab. (19,4%). In 2 Fällen eine 36stündige Albuminurie mit spärlich hyalinen Zylindern: auch die allgemeinen Erscheinungen pflegten nach 2—3 Tagen vorüber zu gehen; nach der 2. und 3. Injektion waren die Impfreaktionen im Allgemeinen geringer. — Die Reaktionen nach T. V. mit dem Impfstoff nach *Bassenge und Rimpau* waren im allgemeinen geringere, aber bezüglich ihrer Wirksamkeit (beurteilt nach dem Agglutinationstiter) ebenfalls geringer. — Der Impfstoff nach *Neißer-Shiga* löste im allgemeinen stärkere Reaktionen aus, jedoch waren die Agglutinationswerte nicht befriedigend. — *Wassermann's* Impfstoffpulver war weniger allgemein und örtlich reizend, ergab jedoch gute Agglutinationswerte. — Zusammenfassend wird gefolgert, daß zur Erreichung einer längerdauernden Immunität gute allgemeine und örtliche Reaktionen des Organismus auf die T. *V.* notwendig zu sein scheinen.

Nach *Wright* bestehen die Reaktionen nach T. V. örtlich: in starker Rötung und Schwellung der Impfstelle 2—3 Stunden p. i., verbunden mit seröser Infiltration der Umgebung, geringer Lymphangitis und Schwellung der regionären Lymphdrüsen (Alkoholgenuß vor und nach der Impfung vermag die örtlichen Beschwerden zu steigern); allgemein: 2—3 Std. dauerndes Unwohlsein, Kopfschmerzen und Temperatursteigerungen, letztere etwa 24 Stunden lang. Körperliche und geistige Anstrengungen vor und nach der Impfung vermögen die allgemeinen Reaktionen zu verstärken. —

E. Friedberger berichtet über die von *Gaffky, Kolle, Hetsch und Kutscher* gemachten Erfahrungen mit dem Impfstoff von *Pfeiffer und Kolle* im Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung I. Bd. (1907) bezüglich der Impfreaktionen nach T. V. folgendermaßen:

Örtliche Erscheinungen: ebenso wie bei *Wright* (s. o.), die Schwellung ist jedoch meist härter und umschriebener und tritt schneller ein; die regionären Lymphdrüsen sind häufig schmerzhaft und geschwollen. Diese örtlichen Erscheinungen klingen meist nach 36—48 Stunden wieder ab. (Alkoholgenuß hatte ungünstigen Einfluß und vermochte in 2 Fällen sogar die bereits abgeklungenen örtlichen Erscheinungen wieder hervorzurufen *(Hetsch und Kutscher)*).

Allgemeine Erscheinungen: treten ebenfalls früher ein als bei Verwendung des Wright'schen Impfstoffes. — Die Temperatursteigerungen betrugen in 30 Fällen 38,1—39,5 Grad, in 19 Fällen 37,5—38,0 Grad, in 15 Fällen 38,6—39,0 Grad, in 13 Fällen 39,1—39,5 Grad, in 7 Fällen nicht über 37,4 Grad, in 6 Fällen 39,6—40,0 Grad und in einem Fall 40,5 Grad; die Temperatursteigerungen begannen meist nach 2—4 Stunden, seltener nach 24—36 Stunden und einmal erst nach 36 Stunden; die Dauer derselben betrug ca. 12 Stunden, seltener 24—36 Stunden und nur ausnahmsweise länger als 36 Stunden; sie waren ferner begleitet von Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Schüttelfrost. In 19% der Fälle trat einige Stunden p. i. Erbrechen ein. In 20% der Fälle trat bläschenförmiger Ausschlag an der Lippe ein. In 2 Fällen 36-stündige Albuminurie, einmal kurzdauernde Dyspnoe, einige Stunden p. i., einmal bläschenförmiger Ausschlag an der Hand, einmal an der Zunge. — Die Dauer der allgemeinen Erscheinungen betrug 6—36 Stunden, meist 12—24 Stunden, seltener 36 Stunden und darüber, häufig nur 6 Stunden. In der Regel waren die Erscheinungen nach wiederholter Impfung geringer. —

Triglia und Mazzuoli berichten über T. V. mit einem von *Sclavo* hergestellten Impfstoff (Modifikation des Impfstoffes von *Neisser-Shiga).* Die örtlichen Erscheinungen waren stets nur gering (Rötung und Schmerzhaftigkeit der Impfstelle); allgemein: leichtes Fieber (38, höchstens 39 Grad), Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit. — Alle Erscheinungen sind nach 48 Stunden abgeklungen.

Etwa im selben Sinne berichten *Brieger und Meyer* über die Reaktionen nach T. V. mit dem von ihnen dargestellten Impfstoff (keimfrei filtrierter Bazillenschüttelextrakt).

Besredka berichtet über auffallend geringe örtliche und allgemeine Erscheinungen nach T. V. mit sensibilisierten, abgetöteten Bazillenaufschwemmungen.

Castellini, A sah nach T. V. mit dem Impfstoff nach *Sclavo* stets nur leichte, vorübergehende Beschwerden. Unter 37 Geimpften beobachtete er einmal Albuminurie, einmal Fieber mit klinischen Symptomen von Typhus abdominalis 10 Tage nach der 1. und kurz nach der 2. Impfung.

Pfeiffer, R. gibt als Impfreaktionen an: örtlich Rötung und entzündliche Schwellung; allgemein Übelkeit, Schüttelfrost und Fieber. — Dauernde Schädigungen durch T. V. sind Verf. nicht bekannt geworden.

Über verstärkte allgemeine Reaktionen bei Malariakranken berichten *Wright, Bassenge* und *Rimpau.*

Leishman bezeichnet in einem zusammenfassenden Bericht über die Erfahrungen mit dem von Wright eingeführten Verfahren der T. V. die Reaktionen als mäßig und von kurzer Dauer (24—48 Stunden).

Russel F. F. berichtet 1909 über 35 000 Schutzimpfungen ohne irgendwelche ungünstigen Nebenwirkungen, 1910 über 3600 Impfungen ohne unangenehme Folgeerscheinungen; eine ernstere Allgemeinreaktion bezeichnet Verf. als zu den seltensten Ausnahmen gehörig.

Vincent empfiehlt zur T. V. die von ihm angegebene Aethervaccine, da sie weit geringere örtliche und allgemeine Impfreaktionen zur Folge habe, als die durch Erhitzen auf 53—55 Grad sterilisierte Vaccine, bei welch letzterer sehr heftige lokale Schmerzen, Oedembildung, Pseudolymphangitis und Fieber häufige Folgeerscheinungen seien.

Hartstock berichtet über die beobachteten Reaktionen nach T. V. bei 562 Personen und fand:

bei 11% (außer Lokalreaktion) keine Impffolgen
bei 83% (beträchtliche Lokalreaktion u. allgem. Krankheitsgefühl) milde Impffolgen,
bei 5% (Fieber, Nausea etc.) mäßige Impffolgen,
bei 1% (schweres Krankheitsgefühl, Unfähigkeit den Arm zu bewegen (Impfstelle)) schwere Impffolgen.

Gosman sah nach T. V. an 1200 Soldaten keinerlei unangenehme Reaktionserscheinungen.

Russel, F. F. beschreibt die Impffolgen nach T. V. an Hand von 14 286 Impfungen:

örtlich: Rötung, Spannung, Lymphdrüsenschwellung, die nach 2—3 Tagen wieder verschwinden: die Allgemeinerscheinungen, entsprechen etwa den Begleiterscheinungen einer

akuten Erkältung. 95% der Reaktionen verlaufen leicht; bei schweren Reaktionen wurde Erbrechen, Diarrhoe, Herpes, Gewichtsverlust beobachtet; aber auch diese Erscheinungen dauern nur einen Tag.

Landouzy, L. erklärt die T. V. auf Grund seiner Erfahrungen für ungefährlich, die Impfreaktionen seien im schlimmsten Fall nur unangenehm.

Hartstock beschreibt Reaktionen nach T. V. folgendermaßen:

5 Stunden nach der Impfung leichter Kopfschmerz und mäßige Abgeschlagenheit, manchmal Fieber; örtlich: empfindliche, gerötete Impfstelle von etwa 8 cm Durchmesser, begleitet von mäßiger Schwellung der Achseldrüsen für 24—72 Stunden. — Die allgemeine Reaktion ist in 95% der Fälle nach 24 Stunden abgeklungen. — Keine oder nur geringfügige Temperatursteigerung (bis 38,5 Grad) in 94% der Fälle, in 5% mäßige (bis 39,5 Grad) und in 1% höhere (über 39,5 Grad) Temperaturen. — Schwere Allgemeinerscheinungen waren selten; jedenfalls wurden gefährliche Folgen der T. V. bei 34 284 Impfungen nicht beobachtet.

Nelson und Hall sahen bei 3500 Soldaten nach T. V. niemals Temperaturen, die 102 Grad Fahrenheit erreichten.

Lyle Cummins, J. erklärt die Reaktionen nach T. V. für geringfügig; die Temperaturen bei Geimpften waren in 48% über 37,1 Grad, in 15—20% über 37,8 Grad und in seltenen Ausnahmen höher als 38,3 Grad.

Torney, G. H. und Kean, J. R. sahen nach T. V. in 99% nur leichte Allgemeinerscheinungen; bei empfindlichen Personen können die Folgeerscheinungen stärker ausfallen und bestehen dann in Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen, Herpes lab., Albuminurie; doch dauern diese Beschwerden nie länger als 48 Stunden.

Broughton-Alcock, W. fand nach T. V. mit sensibilisierter Vaccine keinerlei Störungen des Allgemeinbefindens; die örtlichen Erscheinungen waren stets nur geringfügig.

Gans, H. berichtet über 511 Typhusschutzimpfungen und fand vorwiegend nach der 2. Injektion stärkere lokale und intensivere allgemeine Reaktionen, als nach der 1. Injektion. In 13 Fällen fand sich ferner Herpes labialis, in 4 Fällen Diarrhoe. Es wurden

jedoch nie so ernste Reaktionen beobachtet, daß ärztliche Behandlung notwendig gewesen wäre.

Kolb, R. beschreibt die Impfreaktionen wie folgt:

örtlich: nach etwa 2—3 Stunden Schwellung, Rötung und Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle, die nach Tagen wieder verschwinden; häufig sind die örtlichen Reaktionen nach der 2. Injektion stärker als nach der 1.; die Allgemeinerscheinungen, die sich oft schon nach 1 bis 2 Stunden einstellen, bestehen in Schüttelfrost, Kältegefühl, später Erbrechen und leichter Diarrhoe. Ferner Schwäche, Mattigkeit, Schweißausbruch, Kopfschmerzen, Kongestionen zum Kopf und Temperaturen bis 39 Grad. Diese Erscheinungen sind am Tage nach der Impfung am stärksten, klingen am 2. Tage ab und verschwinden am 3. Tage nach der Impfung. (Die Reaktionen fielen im allgemeinen bei jungen Leuten geringer aus als bei älteren (Landsturm)).

Braun, H. fand, daß nach T. V. die Mehrzahl der Geimpften nur mit geringen örtlichen und allgemeinen Erscheinungen antwortete. Treten schwerere Erscheinungen auf, so sind sie nur von kurzer Dauer und haben keinerlei schädliche Folgen. Die Impfungen wurden mit dem Russel'schen Impfstoff ausgeführt.

Ruß, V. K. sah nach 294 063 Typhusschutzimpfungen vorwiegend nur örtliche Erscheinungen; bei etwa 4—6% bestanden starke Allgemeinerscheinungen mehrere Tage lang. Auch fand R. nach der 2. Injektion häufig stärkere Reaktionen als nach der 1.

Laqueur, E. stellte an Hand genauer Untersuchungen an 5000 Einzelimpfungen die absolute Unschädlichkeit der Typhusschutzimpfung fest. L. beobachtete niemals ernstere Störungen des Allgemeinbefindens. Bei 98% der Geimpften bestanden am Morgen nach der Impfung überhaupt keine Störungen mehr, bei den übrigen nur unbedeutende.

Salomon, O. und *Weber, R.* sahen stärkere Reaktionen auf T. V. vorwiegend bei Potatoren.

Römer, C. beobachtete niemals nach T. V. bedrohliche Allgemeinerscheinungen; jedoch zeigte eine Reihe von Geimpften bedeutende subjektive und objektive Krankheitszeichen, vereinzelt zeigte sich etwa 20—24 Stunden nach der Impfung ein Krankheitsbild, welches dem eines Status typhosus entsprach. Fast immer waren jedoch

12—20 Stunden nach der Impfung alle unangenehmen Folgeerscheinungen verschwunden. Die Stärke der Reaktionen war nach der 2. Injektion meist stärker als nach der 1., und nach der 3. Injektion wiederum geringer.

Zajiceck, O. berichtet über T. V. in der amerikanischen Armee mit einem Impfstoff, der etwa 1 Milliarde Bazillen im ccm enthält, bei 54—56 Grad sterilisiert wurde und einen Zusatz von 0,25% Trikresol erhält. Die Dosis war für die 1. Injektion 0,5 ccm, für die 2. und 3. je 1,0 ccm. Von 27 720 Mann bekamen 99% überhaupt keine oder nur sehr milde Reaktionen. Stärkere Reaktionen, die nur nach den 1. Injektionen vorkamen, traten nur vorübergehend auf.

Rocek, J. sieht in den vielfach nach Revaccination beobachteten stärkeren Reaktionen den Ausdruck einer Anaphylaxie und schlägt daher zur Revaccination nur eine einzige und kleine Dosis vor, da hierdurch schwerere Impfreaktionen mit ziemlicher Sicherheit vermieden werden könnten; überdies sei die Antikörperbildung bei diesem Vorgehen eine bedeutend bessere, als bei mehrmaligen großen Revaccinationsdosen. (Im Tierversuch fand R. nach kleinen Revaccinationsdosen eine 64 mal größere Praecipitinbildung als bei der Hauptimpfung).

Das Internationale Sanitätsbüro beschreibt die Folgeerscheinungen der T. V. folgendermaßen: Schwellung und Rötung der Injektionsstelle, Schwellung der regionären Lymphdrüsen; allgemein: Schüttelfrost, Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl. Diese Symptome schwinden binnen 48 Stunden; ihre Stärke variiert bei den einzelnen Vaccinen.

Bensis, W. sah nach T. V. mit dem Chantemesse-Impfstoff bei 205 Personen in 6,1% der Fälle stärkere Impffolgen auftreten. Ernstere Schädigungen wurden jedoch nie beobachtet.

Weber sah bei 691 Personen nach T. V. keinerlei nachteilige Folgen.

Schleim beobachtete bei 382 Erstimpfungen in 31,1% mäßige und in 68,9% der Fälle stärkere Reaktionen; von 373 Zweitimpfungen reagierten 11% mäßig und 89% stark. 33% der Geimpften meldete sich nach der Impfung krank. Meist dauerten die Krankheitserscheinungen nur einen Tag. Das Alter schien

auf die Stärke der Reaktion keinen Einfluß zu haben, dagegen war die Reaktion bei Leuten, die früher einen Typhus durchgemacht hatten, häufig stärker.

Schließlich seien noch die Namen einer Reihe von Autoren hier angeführt, die sich im ganzen für die Unschädlichkeit der Typhusschutzimpfung aussprechen und nach T. V. keine oder nur unwesentliche Störungen beobachteten:

Vincent mit Aethervaccin,

Louis, J. u. *Combe, E.* mit Aethervaccin,

Hesse, J. mit erhitztem Vaccin, Aethervaccin u. Lipovaccin bei Kindern,

Kraus, R. mit den Impfstoffen Vincent's und Leishman's,

Ardin-Delteuil, N. L. u. *Raynaud, M.* mit sensibilisierter Vaccine,

Metschnikoff u. *Besredka* mit lebenden sensibilisierten Typhusbazillen,

Ljubic, S. über Erfahrungen mit Pfeiffer-Kolle-, Wright-, Leishman-, Chantemesse- u. Russel-Vaccine. Ferner mit den Impfstoffen von Vincent und von Besredka.

Menonna, G. mit Lipovaccin T. A. B.

Germino, A. mit Lipovaccin T. A. B.

Russel, F. F. bei Kindern sowie bei 200 000 Erwachsenen,

Tanon, L. u. *Cambéssèdes* bei Kindern.

Ferner:

Davis, Meyer, Fr., Moro, Straube, Abel, R., v. Hoeßlin, H., Gaethgens, W. u. Becker, E., Sawyer, W. A., Pfeiffer u. *Bessau, Kühl, W., Albert* u. *Mendenhall, Harris, L. J., Stieve,* „Med. *d'Alcacce et de Lorraine*" (Mitteilungen aus der französischen Kriegsmarine).*

2. Die negative Phase.

Ausgehend von der Beobachtung, daß bei typhusschutzgeimpften Personen im Anschluß an die Impfung manchmal eine zeitweise Verarmung des Blutes an Schutzstoffen festzustellen war, zog *Wright*

*) Im Zusammenhang mit der mehrfach beobachteten Albuminurie nach T. V. ist die Mitteilung von *Vincent* bemerkenswert: Bei 141 Soldaten mit Albuminurie ohne Niereninsuffiziens und ohne Blutdrucksteigerung wurde die Albuminurie durch die Impfung mit Aethervaccine nicht verschlimmert, sondern sie verschwand vielmehr im Verlauf der vollständig durchgeführten Impfung (4 Injektionen) bei 120 Soldaten. —

den Schluß, daß vermutlich einige Zeit nach der Typhusschutzimpfung eine verminderte Resistenz gegen die Typhusinfektion bestehen könne. Gemäß der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie wäre diese Erscheinung bei Erstimpfung mit einer Absättigung der praeformierten Antikörper, bei Zweitimpfung mit Neutralisation der inzwischen gebildeten Antikörper zu erklären. Abgesehen von gegenteiligen Beobachtungen hinsichtlich des Antikörpergehaltes des Blutes nach T. V. *(E. Friedberger, C. G. Bull* u. a.) handelt es sich jedoch darum, ob diese „negative Phase" des Blutes tatsächlich gleichbedeutend mit einer erhöhten Empfänglichkeit des gesamten Organismus für die Typhusinfektion ist; mit anderen Worten: ob ihr eine praktische Bedeutung überhaupt zukomme oder ob sie lediglich eine theoretisch interessante Erscheinung sei. Diese Frage läßt sich am einfachsten und damit am sichersten durch die Zusammenfassung der praktischen Erfahrungen beantworten. —

Schon die Beobachtungen, die bei den ersten in größerem Umfang durchgeführten Schutzimpfungen in typhusbedrohten Gebieten (deutsche und englische Kolonien) und während gelegentlicher Typhusepidemien gemacht wurden, zeigten, daß der negativen Phase keine praktische Bedeutung zukommt *(Leishman* (1907), *Pfeiffer* (1907), *Kuhn* (1907), *Lion* (1907), *Richardson* und *Spooner* (1911), *Russel* (1910), *Hartstock* (1912), *Lyle Cummins* (1912), *Vincent* (1913), *Russel* (1913)). Eine Bestätigung dieser Auffassung lieferten die Erfahrungen des Weltkrieges *(O. Zajicek, J. A. M. J. Jenissen, A. Hegar und W. Möckel* u. a.). Insbesondere sprechen sich diese Autoren z. T. für die Ansicht aus, daß auch während einer Epidemie ohne Bedenken geimpft werden kann. Allerdings liegen hierüber eine Reihe von Beobachtungen vor, die dem widersprechen und zwar vorwiegend in dem Sinne, daß häufig bei Personen, die vermutlich im Inkubationsstadium geimpft wurden, der Typhus beschleunigt, nach Art einer

3. anaphylaktischen Reaktion

zum Ausbruch kam. Es muß in diesem Zusammenhang die Vermutung ausgesprochen werden, daß eine Reihe von Mitteilungen über kurz nach der T. V. zum Ausbruch gekommenen Typhus abdominalis zu Unrecht der „negativen Phase" zur Last gelegt

wurden und daß, man kann sagen im Gegenteil, derartige Fälle wahrscheinlich lediglich dem bekannten Reaktionsablauf eines sensibilisierten Organismus entsprachen. — Daß die T. V. in seltenen Ausnahmefällen u. U. sowohl bei Typhuskranken, Typhusbazillenträgern und bei Personen, die sich im Inkubationsstadium befinden oder früher einmal einen Typhus durchgemacht haben als auch bei der Revaccination Gesunder, anphylaktische Erscheinungen hervorzurufen vermag, muß trotz gegenteiliger Behauptungen *(M. Wassermann, Broughton-Alcock, Johnston)* als möglich angenommen werden. —

Wie in dem Abschnitt „Impfreaktionen" schon gezeigt wurde, beobachteten mehrere Autoren nach Wiederimpfung Gesunder häufig stärkere örtliche und allgemeine Reaktionen als nach Erstimpfung *(Gans, Rocek, Ruß, Römer* u. a.) und *Rocek* schlug daher zur Vermeidung dieser als anaphylaktische Reaktionen anzusehenden Erscheinungen die Revaccination mit einer einzigen kleinen Dosis (0,5 ccm) vor. —

Walko fand, daß die Schutzimpfung während der Inkubationszeit den Ausbruch des Typhus sehr beschleunigt, den Verlauf aber nicht ungünstig beeinflußt und sieht hierin den Ausdruck einer allergischen Umstimmung des Organismus durch die Impfung. Auch bei der Wiederimpfung Gesunder sowie nach Impfung von Leuten, die früher einen Typhus überstanden hatten, sah *Walko* manchmal stärkere Reaktionen auftreten: Fieber von 39—40 Grad von 1—3-tägiger Dauer, Erbrechen und Milzschwellung. Er schlägt daher für solche Fälle ebenfalls eine kleine einmalige Revaccinationsdosis vor. (Ähnl. auch *Gaethgens und Becker.)*

Moro berichtet über Folgeerscheinungen der T. V. bei einem Manne, der vor einem Jahre einen Typhus durchgemacht hatte. Es traten direkt im Anschluß an die Impfung (0,5 ccm) Schüttelfrost, Fieber von 40 Grad, große Mattigkeit, Übelkeit und starke Kopfschmerzen auf. Mit Ausnahme des Fiebers waren die Erscheinungen am nächsten Tage wieder abgeklungen; die örtliche Reaktion war nur gering. — *Moro* schlägt vor, um derartige, wahrscheinlich anaphylaktische Reaktionen zu vermeiden, in solchen Fällen die Impfung zu unterlassen. —

Noak, Fr. berichtet ausführlich über 15 Fälle, in denen ein

Zusammenhang zwischen T. V. und bald darauf einsetzender Krankheitserscheinungen als sicher angenommen wird. Bei 8 von diesen 15 Fällen dürfte es sich um eine anaphylaktische Reaktion gehandelt haben; denn in 7 Fällen war während der Inkubation geimpft worden und dadurch der Ausbruch eines Abdominaltyphus von relativ mildem Verlauf herbeigeführt bezw. beschleunigt worden; in einem Fall handelte es sich um eine starke Impfreaktion bei einem Bazillenträger. Die restlichen 7 Fälle boten lediglich das Bild „einer starken Reaktion im Sinne eines abortiven Typhus".

Lyle Cummins fand häufig bei Bazillenträgern nach T. V. Herdreaktionen in Gallenblase und Niere, die er als Überempfindlichkeitserscheinungen deutete. —

Schlesinger, M. B. beurteilt die innerhalb von 3 Monaten nach der T. V. beobachteten Typhuserkrankungen klinisch als eine „beschleunigte, hyperergische, anaphylaktische Reaktion im Sinne *Pirquet's*". Er schlägt daher vor, Erstimpfungen während einer Epidemie zu unterlassen. —

Albert und Mendenhall berichten, daß bei einem Manne, der vor 9 Jahren einen Typhus durchgemacht hatte, nach der 1. Impfung heftige Rötung und Schwellung des ganzen Oberarms auftrat und nach der 2. Impfung noch stärkere örtliche Reaktionen, Fieber von 103,5 Grad F. und 10 Stunden anhaltende Delirien beobachtet wurden. —

Toenissen berichtet über einen Fall von Typhus abd., der innerhalb der Inkubationszeit geimpft wurde, bei dem nach der 2. Impfung ein Typhus ausbrach, der nach 14 Tagen letal endete.

Ott sah bei einer Krankenschwester nach der 2. Impfung Fieber bis 39 Grad, Erbrechen, schwere Prostration, dann multiple Venenthrombosen. — (Daß es sich in diesem Falle mit größter Wahrscheinlichkeit um einen abortiven Typhus und nicht um eine Impfreaktion schlechthin gehandelt hat, geht aus der Prostration hervor, die nach *Löwy* grundsätzlich der Impfreaktion fehlt; auch die Venenthrombosen weisen als eine nicht seltene Komplikation beim Typhus abdominalis auf einen solchen hin. Verf.).

Gaethgens und *Becker* sahen stärkere Reaktionen nach T. V. bei Leuten, die früher einen Typhus durchgemacht hatten, jedoch nicht regelmäßig.

Menzer berichtet über Darmstörungen, „sogar mit Roseolen die rasch in diffuse Rötung übergingen", nach T. V. sowie über 3 schwere Typhusfälle.

Hecht, H. berichtet über einen „merkwürdigen Anfall nach Typhusvaccination" bei einem 28jährigen Mann, der 1910 und 1915 gegen Blattern, am 20. und 27. Nov. 1914 gegen Cholera geimpft wurde; nach der 1. Typhusschutzimpfung am 22. Febr. 15 (1 ccm sbc.) wurde der Mann ohnmächtig, bekam Krämpfe der Muskulatur des Gesichts, wahrscheinlich auch im Magen-Darmkanal, Erbrechen, starke Rötung der Haut mit intensivem Juckreiz. Nach einer Stunde war alles wieder verschwunden und ein normaler Zustand wieder hergestellt. Zur Erklärung dieses Vorfalles weist *Hecht* auf die Aehnlichkeit mit einem anaphylaktischen Shok hin mit der Annahme, daß der Mann einen abortiven Typhus überstanden habe oder die Choleraschutzimpfung eine Sensibilisierung bewirkt habe (?).

Im Sinne einer Anaphylaxie bezw. einer Allergie sprechen auch die Mitteilungen von *Chauffard und Troisier,* die durch Injektion von Typhustoxin bei Typhuskranken eine typische Roseola von kurzer Dauer hervorrufen konnten. —

Auch bei einer weiteren Reihe von Mitteilungen über Typhusausbruch nach T. V., Status typhosus nach T. V., und anderen typhösen Krankheitserscheinungen nach T. V. *(Kötschau, K., Friedberger, E., Stroebe, F., Spät, W.,* Lindsay, Auche und Chevalier, Hilgermann, Matko),* die z. T. (wahrscheinlich zu Unrecht) als Ausdruck einer „negativen Phase" gedeutet wurden, dürfte es sich wohl um anaphylaktische Reaktionen gehandelt haben, die durch die T. V. bei Bazillenträgern oder auf Grund eines überstandenen Typhus oder der im Inkubationsstadium erfolgten Umstimmung usw. ausgelöst wurden. — Ganz offenbar hat sich auch bei dem von *Hoke* mitgeteilten Fall um eine schwere anaphylak-

*) Die Behauptung, die mehrfach beobachteten stürmischen Erscheinungen bei im Inkubationsstadium Geimpften seien damit zu erklären, daß der durch die Impfung gesteigerte Gehalt des Blutes an Bakteriolysinen zu einem raschen Abbau der Bazillenleiber und damit zu einer Ueberschwemmung des Körpers mit (nicht-antigenem?) Endotoxin führe *(Spät, W.),* dürfte schwer zu beweisen sein, zumal sie den Erfahrungen bei der therapeutischen Vaccineanwendung bei Typhus abd. keinerlei Rechnung trägt.

tische Reaktion gehandelt: Ein 34jähriger Mann erkrankt in der auf die Impfung folgenden Nacht unter Schüttelfrost. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus ist er bewußtlos; Temperatur 40,3, Abdomen und Rücken sind mit Roseolen besetzt. Am folgenden Tag Exitus. Im Stuhl wurden Typhusbazillen nachgewiesen. Die Obduktion ergab das Bild eines Typhus entsprechend der 3. Krankheitswoche. —

Vergleicht man diese Mitteilungen über „negative Phase" und anaphylaktische Reaktion nach Typhusschutzimpfungen zahlenmäßig mit den im Abschnitt: „Impfreaktionen" angeführten, so zeigt sich ohne weiteres, wie gering die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion (resp. „negativen Phase") sowohl bezüglich ihres Auftretens überhaupt, als auch bezüglich einer schweren Gesundheitsschädigung ist. Mit Ausnahme der beiden oben referierten Fälle von *Toenissen* und von *Hoke* kam es, sofern eine anaphylaktische Reaktion auf die T. V. angenommen werden konnte, niemals zu längerdauernder Erkrankung oder gar letalem Ausgang infolge der Vaccination. Bei im Inkubationsstadium Geimpften verlief die Krankheit in den meisten Fällen in abgekürzter und gutartiger Form *(Duffau, H.-E., Walko, K.,** Cammaert, C. A., Noak, Fr., Schembra, F.* u. a.); Ausnahmen hiervon kommen zwar vor, sind aber durchaus vereinzelt und vermögen den Wert der Typhusschutzimpfung auch während einer Epidemie nicht zu beeinflussen *(Stintzing)*. — Um derartige Vorkommnisse überhaupt zu vermeiden, schlägt *Hilgermann* bei bestehender Inkubations- oder Epidemiegefahr die Anwendung kleinster Dosen vor (Verdünnung der üblichen Impfstoffe auf 1 : 100 000 bis 1 : 1 000 000). Ob allerdings hierdurch ein genügender Schutz erreicht wird, ist durchaus fraglich. Immerhin scheint *Hilgermann*'s Forderung auf strenge Individualisierung in solchen Fällen berechtigt. — Es besteht jedoch nach dem jetzigen Stand der Erfahrungen kein Anlaß, die Typhusschutzimpfung während der Epidemien ganz zu unterlassen; gegenteilige Behauptungen

**) *Walko* erkärt die häufig nach Schutzimpfung auftretenden Typhusfälle (während des Weltkrieges) damit, daß die Impfung oft unmittelbar vor oder während größerer körperlicher Anstrengungen (Frontdienstleistungen usw.) ausgeführt wurde, und dadurch keine oder nur unvollkommene Bildung von Antikörpern eintreten könne, die dann bei gleichzeitig verminderter Resistenz zum Ausbruch der Krankheit führt. –

(Friedberger, Kötschau, Spät, Stroebe) entbehren eines beweiskräftigen Zahlenmaterials.

Anm.: Es muß die Vermutung ausgesprochen werden, daß wahrscheinlich eine größere Anzahl von Typhusställen nach T.V. (insbesondere die während des Weltkrieges gehäuft aufgetretenen Fälle) auf eine inkorrekte (d. h. nicht sterile) Beschaffenheit der Impfstoffe zurückgeführt werden müssen (Massenfabrikation!).

4. Milztumor.

Eine von vielen Autoren beobachtete Reaktionserscheinung nach Typhusschutz-Impfung ist der Milztumor, der sich nach *Schlesinger* bei 5—8% (dgl. nach *Cammaert, C. A.)* der Geimpften einzustellen pflegt. Das Auftreten eines Milztumors sahen ferner *Wright, Goldscheider, v. Tabora, Hünermann, Blau, Kämmerer und Woltering, Walko, Löwy* u. And. nicht selten nach Typhusschutzimpfung. *v. Hoeßlin* konnte jedoch auf Grund umfangreicher Erhebungen diesen Befund nicht bestätigen, sondern erklärt ausdrücklich, daß bei gegebener Infektionsgefahr jeder Milztumor nach T.V. Verdacht auf leichten Typhus erwecken und im übrigen auf andre Ursachen (vorausgegangene oder folgende anderweitige Infektionen) zurückgeführt werden müsse. Auch *E. Meyer* fand nach T.V. niemals Milztumor, und *Kathe* bezeichnet denselben als frühdiagnostisches Hilfsmittel zur Typhusdiagnose bei Schutzgeimpften. — *(Vincent* sah sogar Milzvergrößerungen bei Typhuskranken nach Injektion von Typhus-Bazillenautolysaten zurückgehen).

Es erscheint hiernach zum mindesten zweifelhaft, ob der Milztumor zu den wenigstens teilweise regulären Folgeerscheinungen der T.V. zu rechnen ist. — Als unmittelbare Schädigung, spez. als „Impfschaden", kann derselbe jedenfalls nicht aufgefaßt werden.

5. Typhusschutzimpfung und Tuberkulose.

Es ist mehrfach davor gewarnt worden an Tuberkulösen, gleichviel welchen Stadiums, eine Typhusschutzimpfung vorzunehmen, da es bei diesen Individuen, abgesehen von stärkeren allgemeinen Reaktionen *(Gaethgens und Becker, Walko, Bremme, Stieve, Hesse),* die häufig sogar denen nach Tuberkulininjektionen ähnlich sind *(Staehelin),* auch zu einer Aktivierung latenter und relativ gutartiger tuberkulöser Prozesse, sowie bei aktiven Prozessen zu einer Beeinflussung im Sinne einer Verschlechterung kommen könne *(Richardson und Spooner, Matko, Staehelin, Walko, Sorge);* sogar

ein Fall von miliarer Tuberkulose nach Typhusschutzimpfung ist bekannt *(Matko)*.

Dem entgegen berichtet *Russel,* daß bei 200 000 klinisch Gesunden kein Fall von Aktivierung einer latenten Tbc. bekannt wurde. und *Hroly,* daß selbst bei 10 im 3. Stadium der Lungentuberkulose befindlichen Kranken die Typhusschutzimpfung ohne schädliche Folgen war. — Desgl. ist gemäß einem Bericht aus der französisch. Kriegsmarine *(Med. d'Alsace et de Lorraine* 1926) kein Fall von Aktivierung einer latenten Tbc. beobachtet worden.

Eine Reihe von Einzelbeobachtungen zeigen sogar, daß Tuberkulose und Typhus (resp. Typhusschutzimpfung) in günstiger Wechselbeziehung (Antagonismus) zu einander zu stehen scheinen. So sah *Filinsky, N.* gelegentlich einer Typhusepidemie ein auffallendes Verschontbleiben Tuberkulose-Kranker, sowie umgekehrt bei 2 Fällen progredienter Lungen-Tbc. einen günstigen Einfluß der Typhusinfektion auf den tuberkulösen Prozeß. Auf Grund dieser und ähnlicher Beobachtungen von anderer Seite, stellte *Filinsky* Behandlungsversuche bei akuter progredienter Lungentuberkulose mit Typhusvaccine an; von 21 so behandelten Fällen war 10 mal eine Besserung festgestellt worden, 5 Fälle kamen in moribundem Zustande in Behandlung und starben nach kurzer Zeit; 4 Fälle verschlechterten sich und zwar offenbar infolge des allgemeinen schlechten Ernährungszustandes (Darmtuberkulose). Bei 2 Fällen wurde die Behandlung vorzeitig abgebrochen. — *Arloing und Courmont* fanden, daß das Serum vieler Typhuskranker die homogenen Kulturen von Tuberkelbazillen agglutiniert und *Rolla* konnte bei Tieren dadurch, daß er sie gegen Typhus stark immunisierte, eine bedeutende und dauerhafte Widerstandsfähigkeit gegen die tuberkulöse Infektion herbeiführen. — Ebenfalls im Sinne eines Antagonismus sprechen die Beobachtungen von *Mayer, Arthur,* daß nämlich einerseits die Typhusschutzimpfung die kutane Tuberkulin-Reaktion hemmt (ohne jedoch die Reaktionsfähigkeit des Gesamtorganismus auf Tuberkulin zu beeinflussen), andererseits bei Tuberkulösen mit Heilungstendenz die Typhusagglutination nach der Typhusschutzimpfung gehemmt ist. —

Auf Grund der genannten Beobachtungen, die gegen eine ungünstige Beeinflussung tuberkulöser Prozesse durch die Typhusschutz-

impfung sprechen oder sie sogar hierfür therapeutisch wertvoll erklären, erscheint es zumindest fraglich, ob die Tuberkulose als Kontraindikation gegen die Typhusschutzimpfung gelten kann. Wenigstens scheint in solchen Fällen ein individualisierendes Vorgehen mit kleinsten Dosen nicht bedenklich.

6. Sonstige Krankheitserscheinungen und -symptome in zeitlichem oder ursächlichem Zusammenhang mit Typhusschutzimpfung.

Ueber eine größere Anzahl von Krankheitsfällen nach Typhusschutzimpfung mit Besredka-Vaccine berichtet *Matko* und zwar wiesen von 3000 Geimpften 61 teils leichtere, teils schwerere Krankheitssymptome auf: 9 Fälle von Gelenkrheumatismus, 4 Fälle von akuter Nephritis, Bronchitis diffusa; in 2 Fällen gutartiges Wiederaufflackern einer latenten Lungenspitzenaffektion, 1mal miliare Tuberkulose, 32 mal Durchfälle, 2 mal gutartiges Rezidiv von Ruhr, 5 mal Roseola, 3 mal scharlachähnliches, 1 mal masernähnliches, 1mal Erythema-nodosum-ähnliches Exanthem und Fälle von schmerzhafter Leistendrüsenschwellung mit längerdauerndem Fieber; 11 Fälle zeigten ein typhusähnliches Bild ohne Anhaltspunkte für eine Infektion, verschiedentlich bestand mehr oder weniger lang anhaltendes Fieber. —

Nach *A. Mayer* soll es bei bestehenden chronischen Krankheiten (Bronchitis, Asthma bronch., Rheuma, Nephritis) zu einer vorübergehenden Verschlimmerung derselben, bei Reconvaleszenten zu Rezidiven und ferner bei Herzkranken zu einer Summation der Impfreaktionen und Herzsymptome kommen. —

Auch *Schlesinger,* sowie *Richardson und Spooner* beobachteten nach T. V. eine Aktivierung latenter und chronischer Prozesse.

Löwy fand gelegentlich vorübergehende nervöse Herzstörungen.

Lamp fand in 100 darauf untersuchten Fällen bei 53 Störungen im Ablauf der Menstruation, wenn während derselben geimpft wurde.

Koch meint, daß bei bestehenden Organneurosen durch die T. V. Überempfindlichkeitserscheinungen ausgelöst werden können.

Frieboes berichtet über eine Reihe von Fällen, bei denen nach Typhus- und Choleraschutzimpfung ein „eigenartiges, scharlach-

ähnliches Exanthem" auftrat, das mit Sicherheit von sonstigen bekannten Exanthemen abgegrenzt werden konnte. Das Exanthem wurde nie bei Nichtgeimpften beobachtet. Heilung in 5 bis 10 Tagen. —

Budde, M. sah einen Herpes zoster im Bereich des 4. oberen Cervikalnerven 3 Tage nach der T. V. auftreten, der bald wieder abheilte. —

Malariarezidive nach Typhusschutzimpfung sahen *Bassenge und Rimpau, v. Dziembrowski, Bourges, Mayer, A., Jennissen.*

Wolfssohn, sowie *Straube* sahen je 1 Fall von Appendicitis kurz nach der T. V. (der Fall v. *Straube* endete letal).

Oberndorfer: Bei einem 41jährigen Manne trat 8 Stunden nach der Typhusschutzimpfung plötzlich Exitus ein. Die Sektion ergab ein schweres syphilitisches Herzleiden. —

Hirsch, C. beobachtete bei einem Arzt 26 Stunden nach der 2. Typhusschutzimpfung eine ziemlich akute schwere Dekompensation des Vestibularapparates (ähnlich den isolierten Neuritiden des N. vestibularis bei der Frühsyphilis), die nur langsam wieder abklang.

Wie man sieht, sind also die Krankheitserscheinungen, die nach T. V. beobachtet wurden, recht mannigfaltiger Art. Schon diese Tatsache legt die Vermutung nahe, daß es sich in gewissen Fällen um nicht mehr, als einen zeitlichen Zusammenhang gehandelt haben muß. Insbesondere ist es nicht ersichtlich und auch nicht einwandfrei erwiesen, inwiefern Injektionen von Typhusimpfstoff an einem objektiv gesunden Organismus Krankheitserscheinungen in dem geschilderten Ausmaß verursachen könnten. Ganz anders aber ist der Einfluß einer T. V. auf einen irgendwie geschädigten Organismus zu bewerten. Es muß allerdings betont werden: so leicht es ist, in solchen Fällen den ursächlichen Zusammenhang zu leugnen, so schwierig ist es andrerseits, einen solchen zu beweisen. —

Immerhin ist nach den klinischen Erfahrungen die Annahme berechtigt, daß bestehende akute Krankheiten, sowie chronische Prozesse, die Neigung zur Progredienz resp. zum Rezidiv haben, sowie durch äußere oder innere Ursachen bedingte schwere Erschöpfungszustände eine T. V. als

bedenklich erscheinen lassen, sofern nicht durch eine individualisierende Verabreichung des Impfstoffes erfahrungsgemäß Krankheitsverschlimmerungen u. s. w. vermieden werden können.

Anm.: Über die orale Typhusimmunisierung gehen die Ansichten bezüglich ihrer Wirksamkeit noch ziemlich auseinander; bezüglich ihrer zweifellosen Unschädlichkeit besteht erfreuliche Uebereinstimmung *(Schmidt, Fr.)*.

Zusammenfassung:

1. Intraperitoneale Typhusvaccineinjektionen rufen bei der weißen Maus eine Umkehrung des weißen Blutbildes hervor; d. h. die Lymphocyten nehmen in demselben Maße ab, wie eine Vermehrung der neutrophilen (segmentkernigen) Leukocyten erfolgt (Kreuzung der Kurven).
2. Der Beginn dieser Reaktion ist bereits nach 5—7 Stunden nachweisbar.
3. Das Maximum der Reaktion wird nach der ersten Injektion zwischen 16—25 Stunden post. inj. erreicht. Das Maximum der Reaktion wird nach der 2. und 3. Injektion bereits innerhalb von 5—7 Stunden erreicht.
4. Die Intensität der Blutbildveränderungen ist häufig nach der 2. und 3. Injektion größer als nach der ersten. Der Ablauf der Reaktion im ganzen erfolgt nach der 2. und 3. Injektion häufig rascher als nach der ersten.
5. Die unter 1. angegebenen Blutbildveränderungen sind in der Regel 48 Stunden nach der Injektion wieder verschwunden; jedoch können längere Zeit noch leicht subnormale Lymphocytenwerte vorhanden sein bei entsprechender Vermehrung der Neutrophilen.
6. Ueber das Blutbild des Menschen nach Typhusschutzimpfung herrscht keine einheitliche Auffassung. — Da die überwiegende Mehrzahl der Autoren eine Leukocytose als kennzeichnend beschrieben, die mit den übrigen Impfreaktionen zeitlich zusammenfällt, darf angenommen werden, daß die Typhusschutzimpfung im Blutbild des Menschen eine neutrophile Leukocytose hervorruft. — Die im Anschluß hieran nach einigen Tagen (also nach Abklingen der Impfreaktionen) mehrfach gefundene Leukopenie (mit relativer Lymphocytose) muß

wahrscheinlich als eine physiologische Nachschwankung aufgefaßt werden.

7. Es wird eine zusammenfassende Darstellung der Impfreaktionen nach Typhusschutzimpfung gegeben, sowie eine Schrifttumsübersicht, aus der hervorgeht, daß die Typhusschutzimpfung ungefährlich ist und daß die Impfreaktionen im schlimmsten Fall nur unangenehm sind.

8. Die negative Phase hat keine praktische Bedeutung.

9. Die Typhusschutzimpfung kann in seltenen Ausnahmefällen anaphylaktische Erscheinungen hervorrufen bei Menschen, die sich im Inkubationsstadium befinden oder früher einen Typhus abd. durchgemacht haben, sowie bei Typhuskranken, Typhusbazillenträgern und bei Wiedergeimpften. — Diese anaphylaktischen Erscheinungen sind fast durchweg harmlos. — Es besteht daher kein Anlaß, die Typhusschutzimpfung während einer Epidemie zu unterlassen; doch empfiehlt sich hier ein individualisierendes Vorgehen mit kleinen Dosen.

10. Es wird auf noch nicht ganz geklärte Wechselbeziehungen zwischen Tuberkulose und Typhus abdominalis hingewiesen.

11. Als Kontraindikationen gegen die Typhusschutzimpfung haben zu gelten:

akute Krankheiten,
chronische Prozesse, die zur Progredienz resp. zum Recidiv neigen,
schwere Erschöpfungszustände,
sofern nicht erfahrungsgemäß durch individualisierendes Vorgehen mit kleineren Dosen, schwere Krankheitserscheinungen im Gefolge der Impfung vermieden werden können.

Anhang.

Amyloidose und parenteraler Reiz.

Ohne auf das Amyloidproblem als solches näher einzugehen, seien noch die folgenden Untersuchungsergebnisse hier angefügt, denen ich folgende Worte *Letterer's* voranstellen möchte:

„— —; denn anscheinend kann schon jeder die Kolloidstabilität des Serums störende Eingriff die zur Amyloidose führende (sc. Körper-) Eiweißeinschmelzung in Gang bringen. Es führt nicht allein die Injektion von körperfremdem Eiweiß (wäßr. Extrakte, abzüglich Haut und Magendarmkanal in toto verarbeiteter Mäuse mit einem desinfizierenden Zusatz von 0,2%igem Phenol) zur Amyloidose, sondern diese Phenollösung sogar allein, und darüber hinaus ergaben noch reines destilliertes Wasser oder Kochsalzlösung in meinen Versuchen in 1/3 der Fälle Amyloidose. Verglichen mit früheren Ergebnissen ist es also vollkommen gleichgültig, was man injiziert, wichtig ist nur der entsprechend starke parenterale Reiz." — (E. *Letterer,* Virch. Arch. Bd. 293, 1934, S. 34ff. „Neue Untersuchungen über die Entstehung von Amyloid".).

Diese sehr weitgehenden Sätze *Letterer's* gaben u. a. die Veranlassung zur Untersuchung der Organe von den Mäusen, welche in meinen Versuchen mit Typhusvaccine behandelt werden. (Vgl. d. Abschn. „Die reaktiven Blutbildveränderungen auf Typhusvaccineinjektionen bei der weißen Maus"). — Leider konnte ich weder in der angegebenen, noch in einer früheren Arbeit *Letterers* eine Versuchsanordnung speziell bezügl. der Versuche mit Injektionen von destilliertem Wasser und Kochsalzlösung finden. Eine Vergleichsmöglichkeit mit dem folgenden ist daher nur in bedingtem Maße gegeben. —

Es seien hier kurz Versuchsbedingungen meiner Versuche mit Typhusvaccineinjektionen bei weißen Mäusen wiederholt:

1. Impfstoff.

Zur Injektion wurde eine Vaccine benutzt, die im ccm 1/3 Oese Typhuskultur für Serie I—III, 2/3 Oese für Serie IV enthielt und bei 56 Grad C (1 Std.) abgetötet wurde.

2. Mäusehaltung.

Die Mäuse wurden während der Zeit der Untersuchung einzeln in Glasgefäßen gehalten und mit Hafer und in Wasser geweichtem Weißbrot gefüttert.

Serie I:

5 weiße Mäuse wurden am 12. XII. mit 0,5 ccm T. I. (Typhusimpfstoff) intraperitoneal (i. p.) geimpft. Es starben davon 3 Mäuse am 16. XII., 9. I. und 18. I. ohne bekannte Ursache. Die übrigen beiden Mäuse wurden am 12. III. in Aethernarkose getötet. — Die Organe (Milz, Leber, Nieren) wurden in Formalin gelegt.

Serie II:

5 weiße Mäuse wurden am 20. I. mit 0,5 ccm und am 27. I. mit 1,0 ccm T. I. i. p. geimpft. Die Organe von 3 Mäusen dieser Serie, welche am 20. IV. in Aethernarkose getötet wurden, wurden in Formalin gelegt. (2 Mäuse kamen abhanden).

Serie III:

5 weiße Mäuse wurden am 7. II. mit 0,5 ccm und am 14. II. mit 1,0 ccm T. I. i. p. geimpft. 3 Tage nach der zweiten Injektion starb eine Maus, offenbar an einer interkurrenten Infektion. Die übrigen Mäuse erhielten am 21. II. eine weitere Injektion von T. I. i. p. 4,0 ccm. Am 22. II. starb eine weitere Maus; die Sektion ergab eine Cysticerkusblase in der Leber und einen etwa pflaumenkerngroßen Haarstein im Magen; außerdem hatte die Maus schon während des Versuchs mehrere Geschwüre am Rumpf. Die übrigen Mäuse wurden am 7. V. getötet. Die Organe aller Mäuse wurden in Formalin gelegt.

Serie IV:

5 weiße Mäuse wurden am 12. IV. mit 0,5 ccm einer doppelt so starken Vaccine ($^2/_3$ Oese pro ccm) i. p. geimpft. Eine weitere Injektion folgte am 19. IV., mit 1,0 ccm T. I. Am 22. IV. starb eine Maus an Peritonitis infolge Darmperforation bei der letzten Injektion. — Die übrigen Tiere erhielten noch eine Injektion am 27. IV. von 1,0 ccm T. I. i. p. und wurden am 28. V. getötet. Die Organe aller Mäuse wurden in Formalin gelegt. —

Außerdem wurden noch 2 Mäuse mit physiologischer Kochsalzlösung (3 Injektionen à 1,0 ccm i. p. in 7tägigen Abständen) und 1 Maus mit destilliertem Wasser in derselben Weise gespritzt. — Die Tiere wurden 4 Wochen nach der letzten Injektion getötet und die Organe in Formalin gelegt. —

Zur histo-pathologischen Untersuchung wurden die Organschnitte mit Kongorot gefärbt. — Von den Organen dieser 21 Mäuse wies auch nicht eines eine Spur von Amyloid auf. (Selbst die an interkurrenten Erkrankungen eingegangenen Mäuse waren frei von Amyloid).

Es dürfte wohl außer Frage stehen, daß die gleichen sowie doppelt so großen Dosen von Typhusimpfstoff, die beim Menschen die beschriebenen Impfreaktionen hervorrufen, für die weiße Maus einen recht bedeutenden „parenteralen Reiz" darstellen, zumal sie primär Antigen-Antikörperreaktionen auslösen, (was bei Injektionen von Wasser oder Kochsalzlösung nicht der Fall ist), die wiederum den Zerfall von Körpereiweiß zur Folge haben, welcher Vorgang heute von den meisten Autoren als die Grundlage für die Amyloidablagerung angesehen wird. Gegen dieses zerfallende Körpereiweiß, welches als Antigen wirkt, werden wiederum Antikörper gebildet; solang nun das Reticuloendothel resp. das aktive Mesenchym dieser Antigenzufuhr durch Antikörperbildung nachzukommen vermag kommt es nicht zur Amyloidablagerung; „Amyloidose entsteht, wenn der Antigengehalt im Blute groß, der Praezipitinogengehalt der Gewebssäfte klein ist, ein Verhältnis, das in erster Linie bei herabgesetzter und schlechter Antikörperbildung zu finden ist". *(Letterer).*

Es ist nun nicht ersichtlich, inwiefern Injektionen von Wasser oder Kochsalzlösung den Prozeß einer Körpereiweißeinschmelzung in Gang bringen und unterhalten können, wenn dies nicht auch durch Injektionen von hohen Dosen Typhusimpfstoff mit einem spez. das RES resp. das „aktive Mesenchym" belastenden Gehalt an antigenem Eiweiß bewirkt werden könnte. Selbst noch so häufige und schnell aufeinanderfolgende Injektionen von dest. Wasser oder Kochsalzlösung stehen (in diesem Sinne) qualitativ so weit hinter Typhusvaccineinjektionen zurück, daß man annehmen darf, letztere hätten auf jeden Fall eine größere Wirkung. — Würde

man aber (in Analogie zu veröffentlichten Versuchsanordnungen *Letterer's* für Injektionen mit anderen Substanzen) annehmen, daß L. die Mäuse mehrere Wochen lang täglich mit 0,5—2,0 ccm Aq. dest. oder Kochsalzlösung intraperitoneal und intravenös gespritzt hat, so würde die weitere Annahme einleuchtender sein, daß nämlich die Amyloidentstehung in diesen Versuchen durch irgendwelche, auf die Dauer wohl kaum zu vermeidenden Infektionen („in $^1/_3$ der Fälle") zustande gekommen sein mag. —

Zum Schlusse dieser Arbeit gestatte ich mir, Herrn Professor Dr. *Knorr* für die Überlassung dieses Themas, sowie Herrn Dr. *Oesterle* für die technischen Ratschläge bei der Ausführung der Versuche meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Schrifttum.

Handbuch der pathog. Mikroorg.	Kolle-Kraus-Uhlenhuth
Handbuch der Inneren Medizin Bd. I	bei Verlg. Springer.
Infektionskrankheiten	Kolle-Hetsch.
Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere	Klieneberger-Carl
Handb. d. Techn. u. Method. d. Immunitätsforschung	Verlg. Fischer 1907

Originale und Referate.

Arneth, J.	Mü. med. Woschr. 1904
Besredka, A	Ann. d. l'Inst. Pasteur 1902 Dezember
„	„ „ „ 1913, 27, p. 607
„	„ „ „ 1913, 27, p. 597
„	Virchow's Arch., 213, 1913, H. 2/3, S. 244
Biglieri, Villegas u. Berendorf	Centr. f. Hyg., Bd. 14, S. 770
Blau	Ref. D. m. W. 1916, Nr. 16
Brieger u. Meyer	D. m. W. 1903, p. 309
Budde, M.	Mü. m. Wo. 1916, S. 103
Eichlam	„Ueber Typhusgiftgewinnung". Inaug.-Diss. Würzburg 1915
Fellinger, K.	Klin. Woschr., Jg. 14, Nr. 6, S. 214
Filinsky	Centr. f. Hyg., Bd. 31, S. 432
Fraenkel, Eug.	Mü. med. Wo. 1902, S. 561
Frieboes, W.	„ „ „ 1916, S. 228
Friedberger, E.	„ „ „ 1917, S. 209
Gafiky, Kolle, Hetsch u. Kutscher	Klin. Jahrb. 1905, Bd. XIV, p. 124
Germino, A.	Centr. f. Hyg., Bd. 17, S 816
„	„ „ Bd. 29, S. 250
Goldscheider	D. m W. 1915, S. 1177
Hegar u. Möckel	Mü. m. W. 1918, S. 695
Hesse	Centr. f. Hyg., Bd. 22, S. 157
Hilgermann	Mü. m. W. 1927, S. 2175
v. Hoeßlin, H.	„ 1917, S. 1261
Howard u. Mills	Centr. f. Hyg., Bd. 15, S. 706
Hroly	„ „ Bd. 19, S. 825
Kämmerer u. Woltering	Mü. med. Wo. 1916, S. 57
Kühl, W.	D. m. W. 1915, S. 913
Kyriazides, Perakis u. Calogeron	Centr. f. Hyg., Bd. 21, S. 627
Laqueur, E.	Mü. m. Wo. 1915, S. 1295
Lipp	„ 1915, S. 539
v. Liebermann u. Acel	D. m. W. 1915, S. 965
Menonna, G.	Centr. f. Hyg., Bd. 15, S. 345
Menzer	Mü. med. Wo. 1915, S. 38
Metschnikoff et Besredka	Ann. de l'Inst. Pasteur, 27, 1913, p. 597
Meyer, E.	Ref. D. m. W. 1915, Nr. 6
Meyer, Fr.	Berl. klin. Woschr. 1915, S. 810
„	„ „ „ 1915, Nr. 26
Moro	Mü. med. Wo.
Nebil Bey	„Ueber Wärmemessung gesunder und infizierter Mäuse". Inaug.-Diss. München 1928

Ott	Mü. med. Wo., S. 38
Pfeiffer u. Friedberger	Handb. d. Techn. u. Methodik d. Immunitätsforschung. I. Bd., S. 738, 1907
Pfeiffer u. Kolle	Zschr. f. Hyg. 1896, Bd. XXI, p. 203
Preßler	Zschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene, Jg. 27, S. 5
Reichmann	Mü. med. Wo. 1916, S. 704
Rocek, J.	Arch. f. Hyg., Bd. 87, S. 180
Sakamoto	Centr. f. Hyg., Bd. 15, S. 56
Schlesinger, M. B.	„ „ Bd. 14, S. 771
Schmidt, Franz	„ „ Bd. 26, S. 119
Schmock, Meta	Zschr. f. Hyg., Bd. 30, S. 268
Stieve	Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 117, S. 463
„	Mü. med. Wo. 1915, S. 236
Stintzing	„ „ „ 1928, S. 25
v. Tabora	Ref. D. m. W. 1915, Nr. 6
Tanon et Cambéssèdes	Centr. f. Hyg., Bd. 32, S. 707
„ „	„ „ Bd. 33, S. 570
Toenissen, E.	Mü. med. Wo. 1915, S. 429
Uhlenhuth u. Messerschmidt	D. m. W. 1915, Nr. 15
Walko, K.	Mü. m. Wo. 1916, S. 1461
Ziersch, P.	„ „ „ 1915, S. 1310

Referate aus dem Centralblatt für Bakteriologie.

		Bd.	Seite
Abel, R.	Ref.	68	339
Adelheim, R.	Orig.	82	497
Albert u. Mendenhall	Ref.	54	310
Ardin-Delteuil et Raynaud	„	58	86
Arloing et Courmont	„	35	123
Auche et Chevalier	„	58	687
Azzunini e Massari	„	38	167
Bassenge u. Rimpau	„	35	261 (Festschrift)
Bensis	„	71	104
Bloch et Creuzé	„	56	299
Braun, H.	„	64	76
Bremme	„	87	444
Broughton-Alcock, W.	„	56	297
Bull, C. G.	„	66	24
Bull. de l'Office intern. d'Hyg. publ. (Intern. Sanitätsbüro)	„	61	303
Bürger, M.	„	66	251
Cammaert, C. A.	„	68	339
Castellini, A.	„	40	603
Chauffard et Troisier	„	44	262
Costani, C.	„	93	396
Courmont et Devic	„	68	340
Courmont et Rochaix	„	70	162
Cummins, S. L.	„	61	305
„	„	55	102 (Orig.-Ref.)
Daretti, U.	„	62	427
Davis	„	53	477
v. Draga	„	67	229
Duffau, H.-E.	„	75	196
Friedberger, E.	Ref.	88	102 (Beil.)
„	„	88	86
„	„	100	448
Frank	„	67	227
Gaethgens u. Becker	„	66	27
Gans	„	64	80
Gautrelet et Le Moignic	„	69	16
Gay u. Claypole	„	66	21
Germino	„	52	264
Gosman	„	49	255
Grasset et Gory	„	87	354
Hartstock	„	53	476
„	„	48	220
Hage u. Korff-Petersen	„	65	114
Hallion u. Mery	„	67	522
Harris, L. J.	„	65	109
Hecht, H.	„	64	287
Hirsch, C.	„	64	402
Hoke, Ed.	„	84	5
Ickert, F.	„	65	116
Inst. f. Infekt.-Krankh. Berlin	„	36	468 (Orig.-Ref.)
Jennissen, J. A. M. J.	„	68	322
Johnston, J. A.	„	56	293
Intern. Kongr. f. Hyg. u. Derm. 1907	„	41	249
Kach	„	71	546
Kathe	„	69	12
Kawai	Orig.	102	423
Knoll	Ref.	67	522

		Bd.	Seite
Knorr, M.	Orig.	99	576
Koch	Ref.	66	30
Kolb	„	64	261
Kötschau	„	103	297
Kraus	„	63	233
Lamb, A.	„	61	308
Labor	„	67	228
Landouzy	„	51	49
Lindsay	„	38	302
Ljubic	„	62	234
Louis et Combe	„	58	85
Löwy, Jul.	„	64	402
„	„	64	403
Lumiere et Chevrolier	„	69	213
Matko, J.	„	65	110
„	„	70	161
Mayer, Arthur	„	68	337
„	„	70	546
„	„	71	104
Nelson u. Hall	„	54	311
Noak, Fr.	„	66	29
Oberndorfer, S.	„	69	14
Pfeiffer, R.	„	38	705
Reitler, R.	„	109	108
Richardson u. Spooner	„	50	285
Rolla, C.	„	45	313
Römer, C.	„	65	
Ronchetti, V.	„	62	426
Russel, F. F.	„	44	312
Russel, F. F.	Ref.	48	220
„	„	50	285
„	„	58	686
„	„	59	264
„	„	62	426
Ruß, V.	„	65	108
Salomon u. Weber	„	65	108
Sawyer	„	66	29
Schittenhelm, Weichardt u. Grißhammer	„	58	20
Schleim	„	69	13
Schneider, Frieda	„	64	82
Sorge, J.	„	68	13
Spät, W.	„	82	518
Stevenson	„	33	555
Straube	„	48	338
Stroebe, Fr.	„	92	193
Sulzer, A	„	67	470
Torney u. Kean	„	55	331
Triglia e Mazzuoli	„	38	604
Ungermann	„	68	134
Vincent	„	47	56
„	„	51	49
„	„	58	81
„	„	58	688
Weber	„	69	15
Wodtke	Orig.	84	114
Zajicek, O.	Ref.	64	75

Schrifttum über Amyloid.

Morgenstern, Z. Virchows Arch., Bd. 259, S. 698

Loeschke Ref. Zbl. f. allg. Pathol., Bd. 39, S. 10 (Verh. d. D. pathol. Ges. z. Düsseldorf)

Letterer, E. Verh. d. D. pathol. Ges. Würzburg 1925, S. 301

„ Virchows Arch., Bd. 293, S. 34

Jaffe, R. H. Ziegl. Zbl. f. allg. Pathol., Bd. 38, S. 283

Grayzel, Jacobi, Warshall, Bogin, Bolker Ziegl. Zbl. f. allg. Pathol., Bd. 50, S. 259

Uchino Verh. d. D. pathol. Ges. Würzburg 1925, S. 304

Bieling, R. Handb. d. pathog. Mikroorg. v. Kolle-Kraus-Uhlenhuth, Bd. II, S. 162

Lebenslauf.

Ich, *Karl-Heinrich Büsing*, arischer Abstammung und evangelischer Religion, wurde am 15. Oktober 1911 als Sohn des Kapellmeisters Carl Büsing und seiner Ehefrau Martha zu Stettin geboren. — Mit 4 Jahren kam ich in meine Vaterstadt Bremen und besuchte dort vom 6.—8. Lebensjahr die Vorschule und vom 9.—18. das Alte Gymnasium. Nach Ablegung der Reifeprüfung im Jahre 1930 studierte ich Medizin an den Universitäten Jena (6 Sem.), Bonn (1 Sem.) und Würzburg (4 Sem.). Nach 11 Semestern meldete ich mich in Würzburg zum medizinischen Staatsexamen, welches ich am 7. Nov. 35 bestand.